

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 044594

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.09.13

(21) Номер заявки  
202091270

(22) Дата подачи заявки  
2018.11.20

(51) Int. Cl. C07D 219/06 (2006.01)  
C07D 209/88 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)

---

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСОАКРИДИНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 62/588,820; 62/631,530; 62/723,660

(32) 2017.11.20; 2018.02.16; 2018.08.28

(33) US

(43) 2020.08.25

(86) PCT/US2018/062021

(87) WO 2019/100061 2019.05.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
СИЛИКОН СВОТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Чемберлен Брайан Т., Райс  
Джеймс М., Джерниган Финит Е. III,  
Шерман Вуди, Кулкарни Мегана М.,  
Шечтер Шарон, Аллен Брайс К.,  
Тан Дажи, Марино Кристен А., Линь  
Чжисюн (US)

(74) Представитель:  
Гизатуллина Е.М., Джермакян  
Р.В., Угрюмов В.М., Глухарёва  
А.О., Строкова О.В., Лебедев В.В.,  
Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин  
Ш.Ф., Парамонова К.В. (RU)

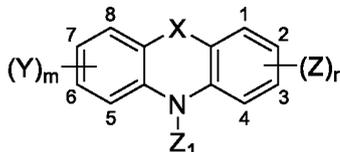
(56) KUMARR. et al.: "Synthesis, cytotoxic activity, and computational analysis of N10-substituted acridone analogs", Medicinal Chemistry Research, 2015, Vol. 24, No. 3, pages 921-933, See page 922, left column; scheme 1.

FAERMAN, C. H. et al.: "Charge is the major discriminating factor for glutathione reductase versus trypanothione reductase inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1996, Vol. 4, No. 8, pages 1247-1253, See page 1248; figure 2.

Chemical Abstract compound, STN express.  
RN 1179362-81-2 (Entered STN: 02 September 2009)  
See the structure.

WO-A1-02074311  
US-B2-9642830

(57) Представлены соединения формулы I



или их фармацевтически приемлемые соли, способные связывать и модулировать активность стимулятора белка генов интерферона (STING). Также представлены способы и применения, включающие в себя соединения формулы I в качестве эффективных модуляторов STING.

044594 B1

044594 B1

### Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет и преимущество в соответствии с находящимися на рассмотрении заявками на выдачу патенты США с серийным № 62/588820, поданной 20 ноября 2017 г., и с серийным № 62/723660, поданной 28 августа 2018 г., содержание каждой из которых включено посредством ссылки в полном своем объеме.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

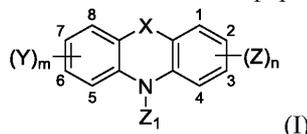
Модуляция врожденной иммунной активности путем агонизации или антагонизации рецепторов распознавания паттернов (PRR) имеет огромный потенциал для клинических применений как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими фармацевтическими или биофармацевтическими средствами. Область применений варьирует от облегчения аутоиммунных нарушений посредством иммуносупрессии до лечения солидных и гематологических злокачественных опухолей путем стимуляции врожденного противоопухолевого иммунитета, а также применений в противовирусной терапии или в качестве адьюванта для вакцин.

Одним из PRR, участвующих в эффективной активации антигенпрезентирующих клеток (APC), является стимулятор белка генов интерферона (STING). STING представляет собой эволюционно консервативный цитозольный PRR, который является частью оси cGAS-CDN-STING. Аберрантная dsDNA в цитозоле, как следствие клеточного стресса, вирусной или внутриклеточной бактериальной инфекции, неудачного митоза или фагоцитоза, распознается ферментом cGAS, который синтезирует неканонический циклический динуклеотид (CDN) 2'3'cGAMP. 2'3'cGAMP связывается с димером STING и стабилизирует его, что приводит к активации IRF3 и NFκB и синтезу интерферона I типа. Белок STING играет важную роль во врожденных клеточных реакциях на вирусную инфекцию и в аберрантном накоплении цитозольной ДНК как в целевых клетках, так и в отвечающих врожденных иммунных клетках. Плейотропные эффекты активации STING зависят от типа клеток и контекста. Например, чрезмерная стимуляция Т-клеток и В-клеток посредством STING приводит к проапоптотическому фенотипу, тогда как в миелоидных клетках активация STING повышает IFN I типа и провоспалительные цитокины без усиления апоптоза.

Полученная из опухоли dsDNA фагоцитируется резидентными дендритными клетками (DC), что стимулирует ось cGAS-CDN-STING и активирует DC, приводя к миграции в лимфатические узлы и, в конечном итоге, к пролиферации антиген-специфических CD4 + и CD8 + Т-клеток. Этот процесс и сопутствующий ответ IFN I типа часто отсутствуют в опухолях, в которых отсутствует инфильтрат Т-клеток, что подчеркивает потенциал агонизации STING для прямого воздействия на механизм избегания, используемый этими опухолями. Хотя некоторые лиганды, полученные из CDN, продемонстрировали доклиническую перспективу в качестве агонистов STING, их относительно большая молекулярная масса и полярность ограничивают их применение для внутриопухолевой инъекции. Более того, связывание и активация/ингибирование цитозольного белка STING ограничиваются *in vivo* проницаемостью клеточной мембраны. Кроме того, несмотря на их терапевтическую эффективность посредством системного введения (*i.v.* или *i.p.*), ранее идентифицированные низкомолекулярные агонисты STING DMXAA и СМА проявляют видовую селективность, что делает невозможным их применение в качестве терапевтических средств для человека. Таким образом, существует потребность в активных у человека низкомолекулярных модуляторах STING для применения в качестве эффективных терапевтических средств. Настоящая заявка решает эту проблему. Новые соединения в соответствии с настоящей заявкой преодолевают ограничения лигандов, полученных из CDN.

### Краткое описание настоящего изобретения

Согласно одному аспекту заявка относится к соединению формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $C(R_x)_2$  или отсутствует; каждый  $R_x$  независимо представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  или F, или два  $R_x$  вместе образуют  $=O$ ;

$Z_1$  представляет собой  $(C(R_z)_2)_p-T_1$ ;

p представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый  $R_z$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_4$  алкил;

$T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $C(O)NHS(O)_2R_s$ ,  $C(O)NHOR_1$ ,  $C(O)NHOH$  или  $C(O)NHCN$ ;

$R_s$  представляет собой  $R_1$ ,  $C_3-C_8$  циклоалкил или  $C_6-C_{10}$  арил, где циклоалкил или арил необязательно независимо замещен одной или несколькими  $C_1-C_4$  алкильными группами;

каждый  $R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_4$  алкил или  $C_1-C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый Y независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или Q-T, где алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, N<sub>3</sub>, галогена или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил);

n представляет собой 2, 3 или 4;

каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или Q-T, где алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, N<sub>3</sub>, галогена или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил);

каждый Q независимо представляет собой связь, NH, N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил), O, S, Q', NH-Q', N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)-Q', O-Q' или S-Q';

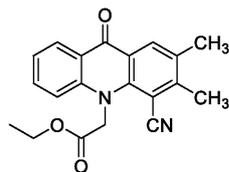
каждый Q' независимо представляет собой одну или несколько C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>, C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>, CR<sub>Q</sub>=CR<sub>Q</sub> или C≡C углеродный линкер;

каждый R<sub>Q</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил;

каждый T независимо представляет собой C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкенил, гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R<sub>T</sub>;

каждый R<sub>T</sub> независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, OH, галоген, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> или NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); и

причем соединение формулы I замещено Z по меньшей мере в 3-положении и в 4-положении, при условии, что соединение не представляет собой



Согласно другому аспекту X представляет собой C(R<sub>X</sub>)<sub>2</sub>.

Согласно другому аспекту каждый R<sub>X</sub> представляет собой H.

Согласно другому аспекту два R<sub>X</sub> вместе образуют =O.

Согласно другому аспекту каждый R<sub>Z</sub> представляет собой H.

Согласно другому аспекту T<sub>1</sub> представляет собой C(O)OR<sub>1</sub> или C(O)N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>.

Согласно другому аспекту T<sub>1</sub> представляет собой C(O)OR<sub>1</sub>, C(O)N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>S</sub>, C(O)NHOR<sub>1</sub>, C(O)NHOH или C(O)NHCN.

Согласно другому аспекту каждый R<sub>1</sub> представляет собой H. Согласно другому аспекту m представляет собой 0 или 1.

Согласно другому аспекту по меньшей мере один Y представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, галоген, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> или Q-T, где алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, N<sub>3</sub>, галогена или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил).

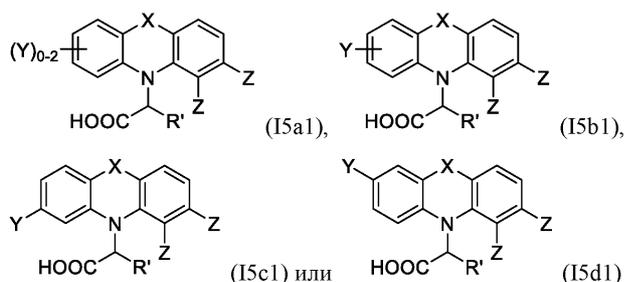
Согласно другому аспекту по меньшей мере один Z представляет собой Q-T, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, где предпочтительно по меньшей мере один Z представляет собой галоген.

Согласно другому аспекту Q представляет собой NH, O, S, Q', NH-Q', N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)-Q', O-Q' или S-Q'.

Согласно другому аспекту Q' представляет собой C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>, C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub> или CR<sub>Q</sub>=CR<sub>Q</sub>.

Согласно другому аспекту T представляет собой циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил или циклооктенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R<sub>T</sub>, или где T представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или гетероарил, содержащий один или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R<sub>T</sub>.

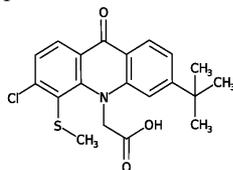
Согласно другому аспекту соединение формулы I5a1, I5b1, I5c1 или I5d1



или его фармацевтически приемлемая соль, где R' представляет собой H или метил, где X, Y и Z имеют значения, указанные в п. 1.

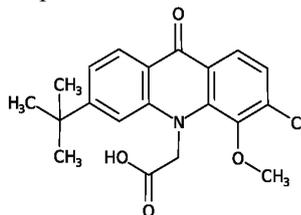
Согласно другому аспекту R' представляет собой H, Y представляет собой трет-бутил в 6-положении, один Z представляет собой Cl в 3-положении, а другой Z представляет собой либо S-CH<sub>3</sub> в 4-положении, либо O-CH<sub>3</sub> в 4-положении.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой



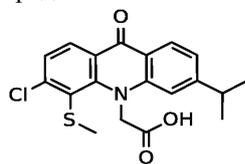
или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другому аспекту заявка относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Согласно другому аспекту заявка относится к способу модуляции стимулятора белка генов интерферона (STING), причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

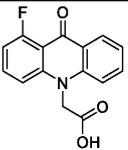
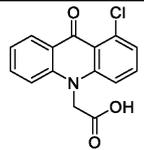
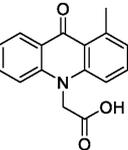
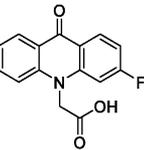
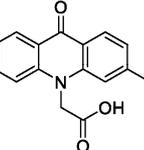
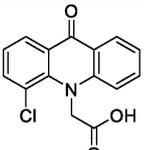
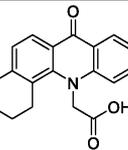
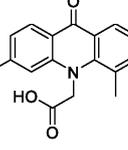
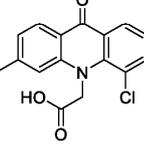
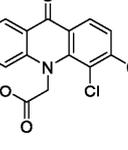
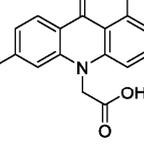
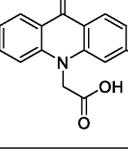
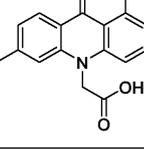
Согласно другому аспекту заявка относится к применению указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции при модуляции белка STING, или при лечении или предупреждении заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функцией STING, или связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING.

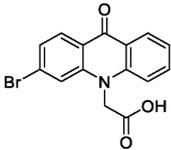
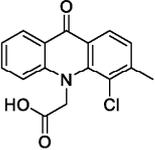
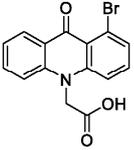
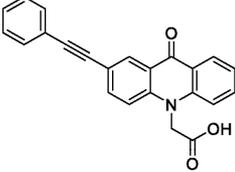
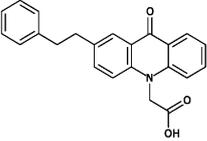
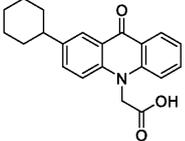
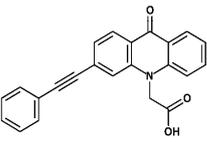
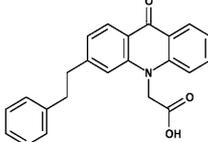
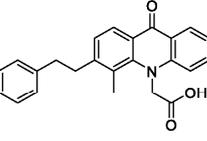
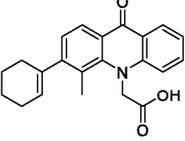
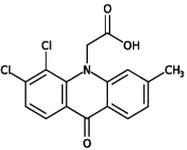
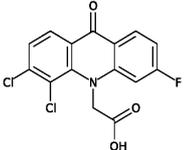
Согласно другому аспекту заявка относится к применению указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции при изготовлении лекарственного средства с целью модуляции белка STING или для лечения или предупреждения заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функцией STING или связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING.

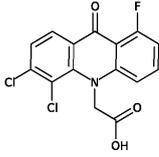
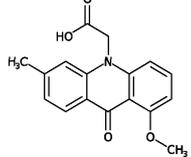
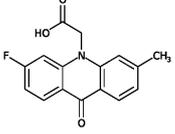
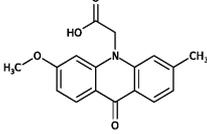
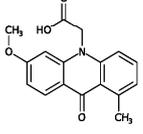
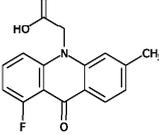
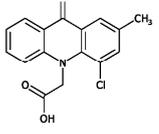
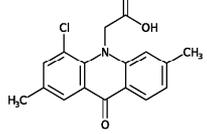
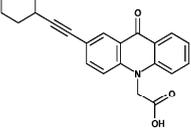
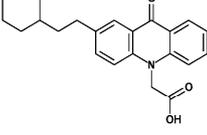
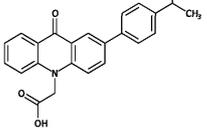
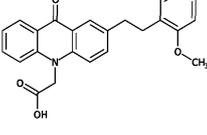
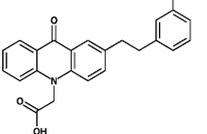
Согласно другому аспекту заявка относится к набору, содержащему указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию и инструкцию по применению.

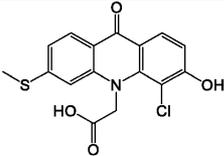
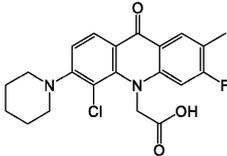
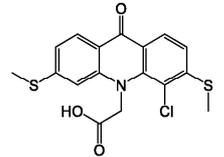
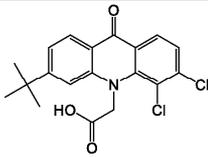
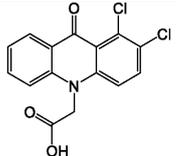
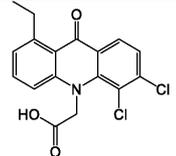
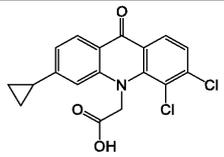
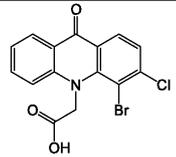
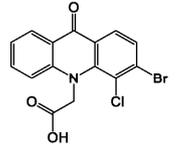
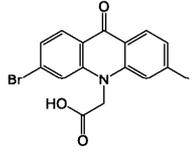
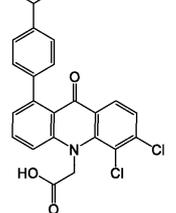
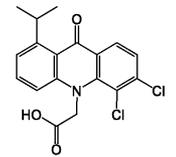
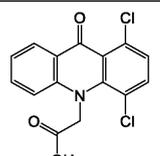
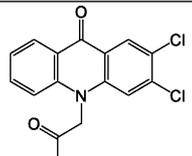
Согласно другому аспекту заявка относится к применению соединения в качестве лекарственного средства с целью модуляции белка STING или для лечения или предупреждения заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функцией STING или связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING, выбранно-

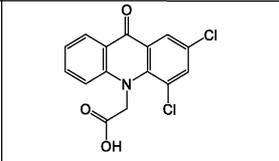
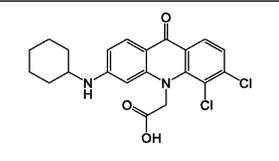
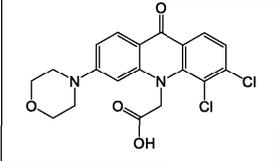
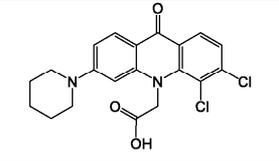
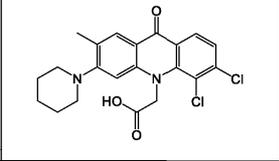
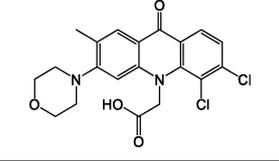
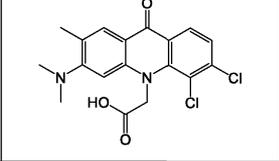
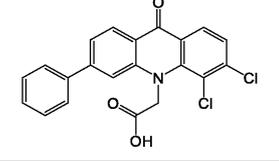
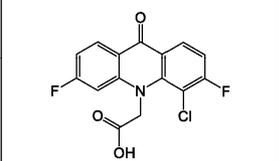
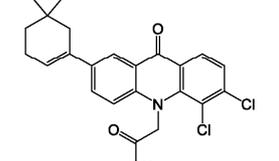
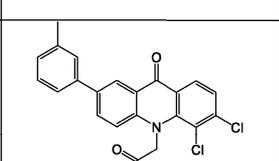
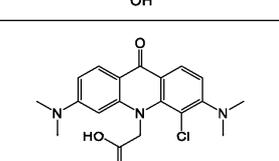
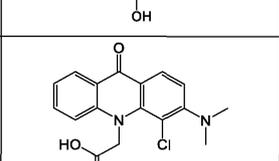
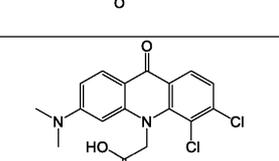
го из группы, состоящей из

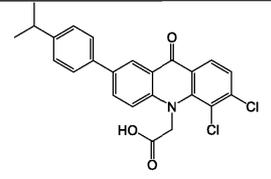
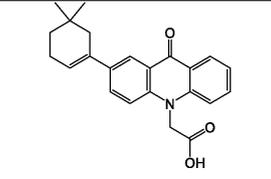
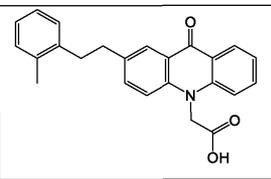
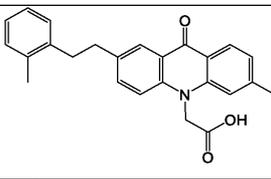
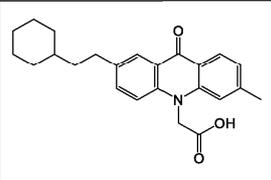
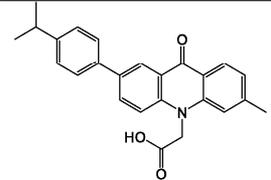
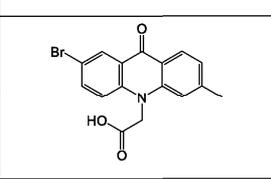
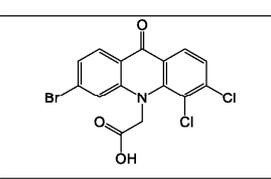
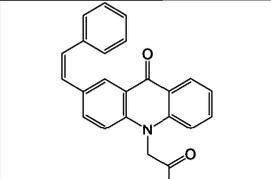
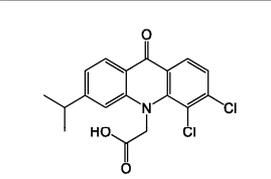
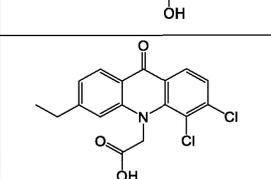
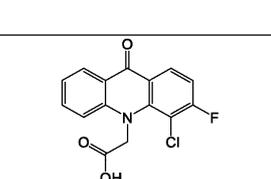
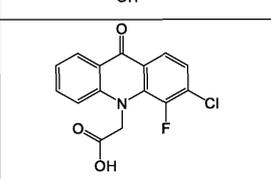
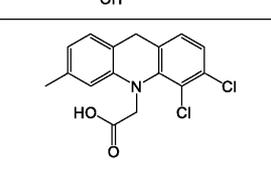
| № соед. | Структура   | № соед. | Структура   |
|---------|---|---------|---|
| 1       |    | 2       |    |
| 3       |    | 4       |    |
|         |   | 6       |    |
|         |   | 8       |    |
| 9       |   |         |   |
| 11      |  | 12      |  |
| 13      |  | 14      |  |
| 15      |  | 16      |  |

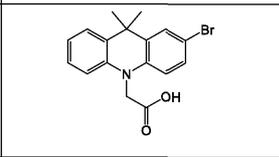
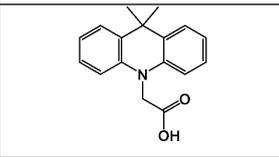
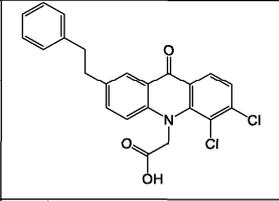
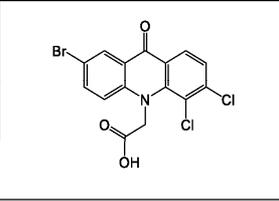
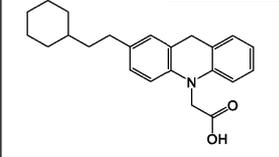
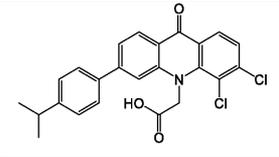
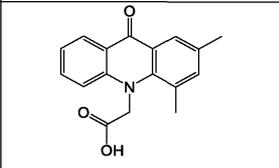
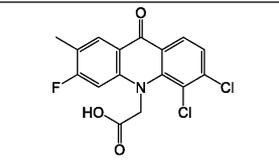
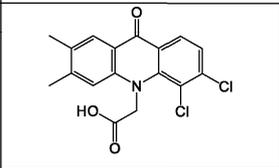
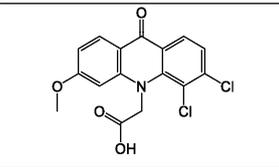
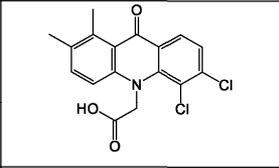
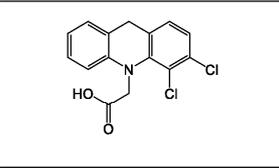
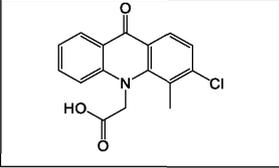
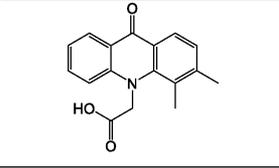
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
|    |   | 18 |    |
| 19 |    | 20 |   |
|    |   | 22 |    |
| 23 |    | 24 |    |
| 25 |   | 26 |   |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  | 30 |  |

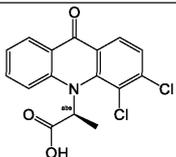
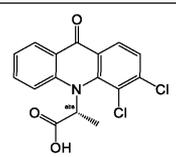
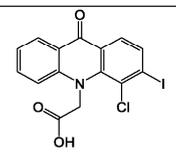
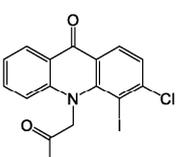
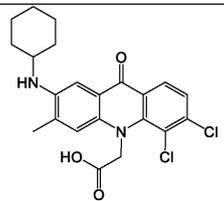
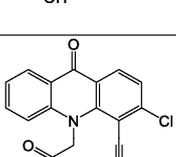
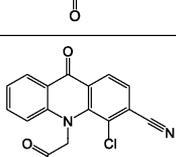
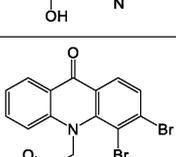
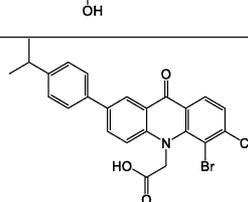
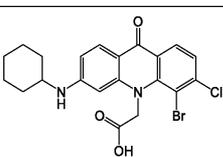
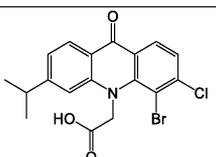
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 31 |    | 32 |    |
| 33 |    | 34 |    |
| 35 |    | 36 |    |
| 37 |    | 38 |    |
| 39 |   | 40 |   |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  |    |  |

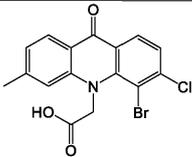
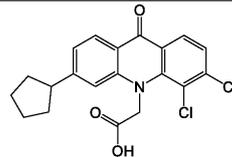
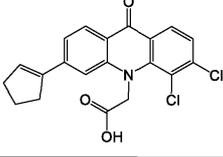
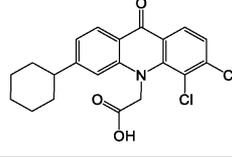
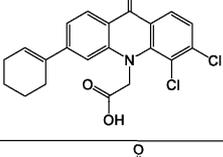
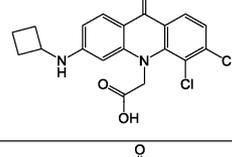
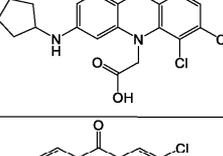
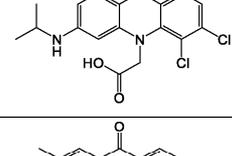
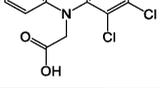
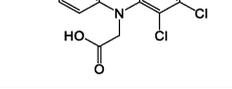
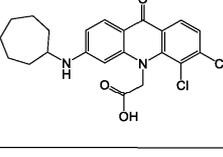
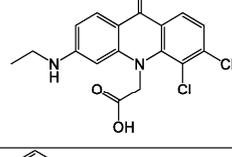
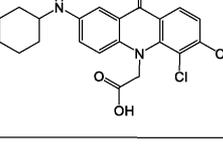
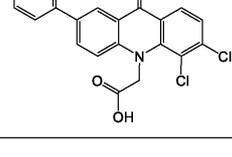
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 44 |    | 45 |    |
| 46 |    | 47 |    |
| 48 |    | 49 |    |
| 50 |    | 51 |    |
| 52 |   | 53 |   |
| 54 |  | 55 |  |
| 56 |  | 57 |  |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 58 |    | 59 |    |
| 60 |    | 61 |    |
| 62 |    | 63 |    |
| 64 |    | 65 |    |
| 66 |   | 67 |   |
| 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  |

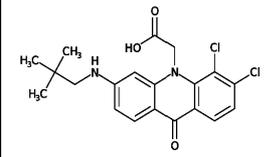
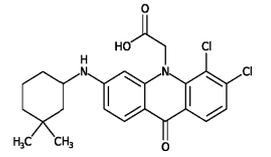
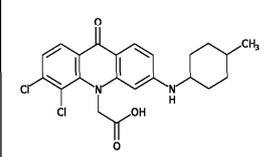
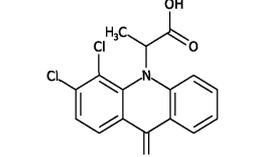
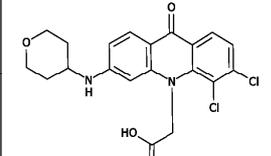
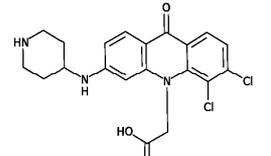
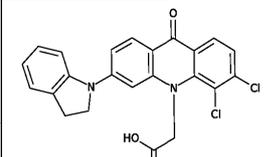
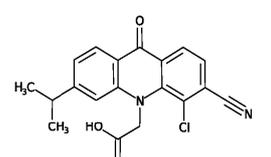
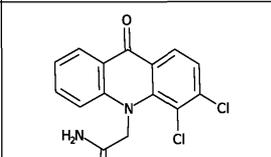
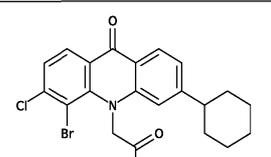
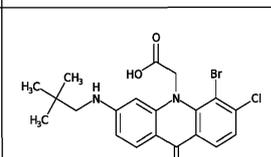
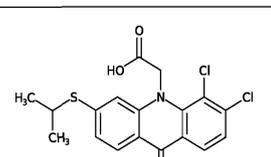
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 72 |    | 73 |    |
| 74 |    | 75 |    |
| 76 |    | 77 |    |
| 78 |    | 79 |    |
| 80 |   | 81 |   |
| 82 |  | 83 |  |
| 84 |  | 85 |  |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 86 |    | 87 |    |
| 88 |    | 89 |    |
| 90 |    | 91 |    |
| 92 |    | 93 |    |
| 94 |   | 95 |   |
| 96 |  | 97 |  |
| 98 |  | 99 |  |

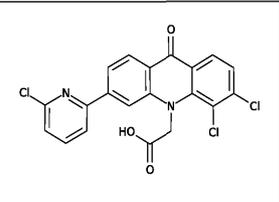
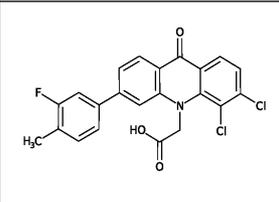
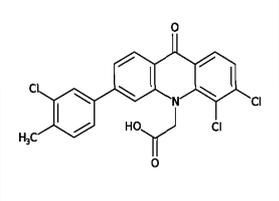
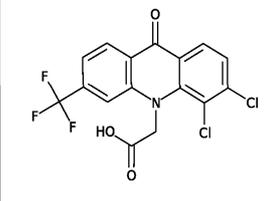
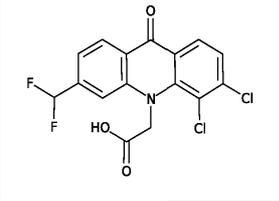
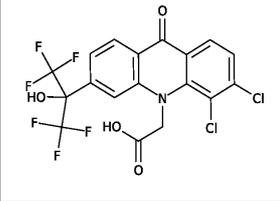
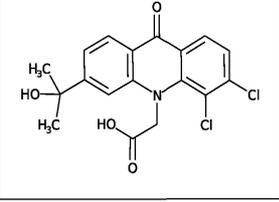
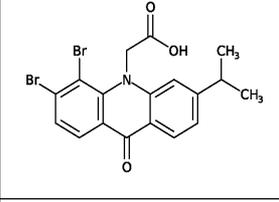
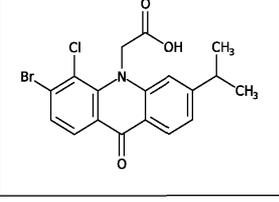
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 100 |    | 101 |    |
|     |   | 103 |    |
| 104 |    | 105 |    |
| 106 |    | 107 |    |
| 108 |   | 109 |   |
| 110 |  | 111 |  |

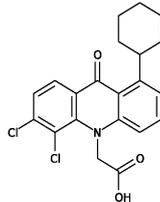
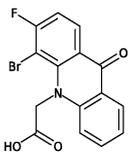
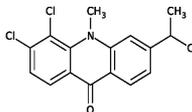
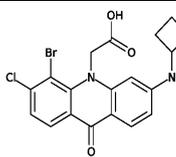
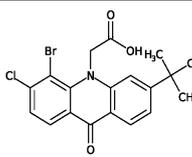
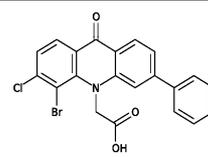
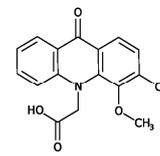
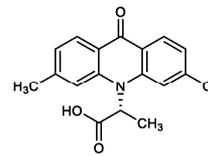
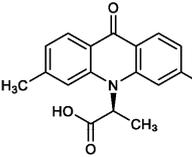
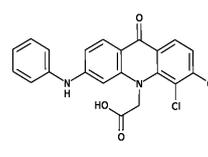
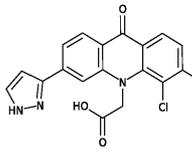
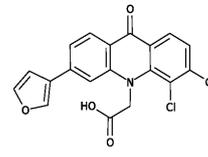
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 112 |    | 113 |    |
| 114 |    | 115 |    |
| 116 |    | 117 |    |
| 118 |    | 119 |    |
| 120 |    | 121 |    |
| 122 |  | 123 |  |
| 124 |  | 125 |  |

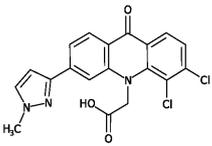
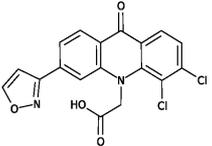
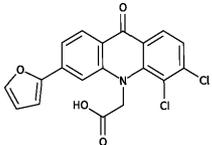
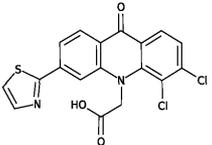
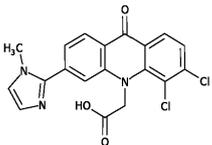
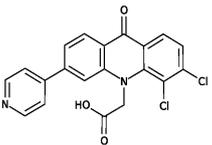
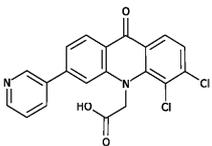
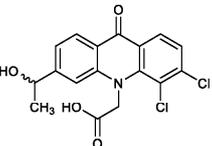
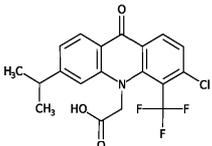
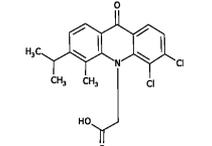
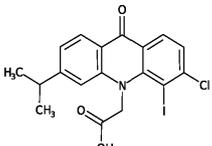
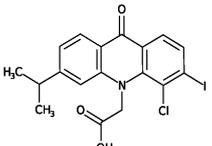
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 126 |  | 127 |  |
| 128 |  | 129 |  |
| 130 |  | 131 |  |
| 132 |  | 133 |  |
| 134 |  | 135 |  |
| 136 |  | 137 |  |

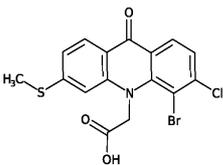
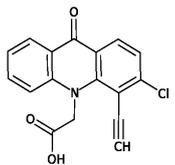
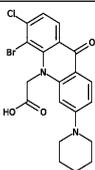
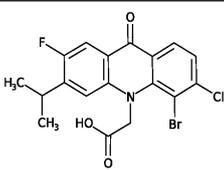
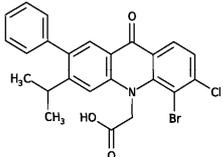
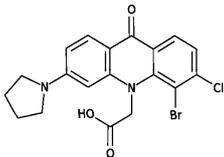
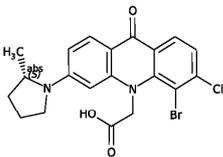
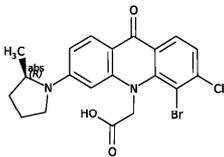
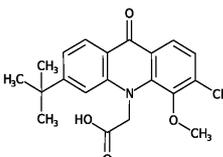
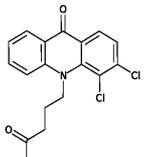
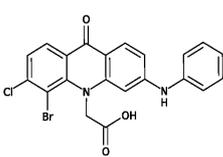
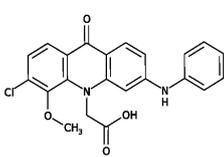
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 138 |    | 139 |    |
| 140 |    | 141 |    |
| 142 |    | 143 |    |
| 144 |    | 145 |    |
| 146 |  | 147 |  |
| 148 |  | 149 |  |

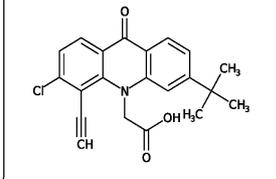
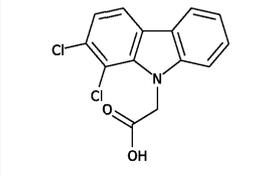
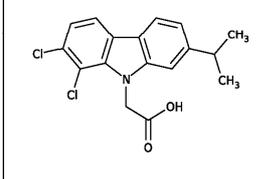
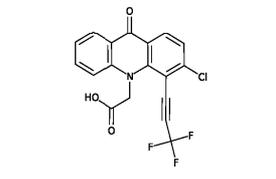
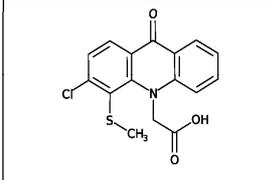
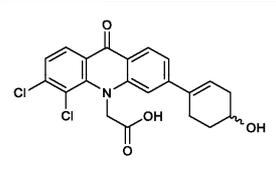
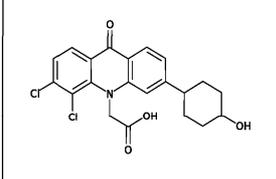
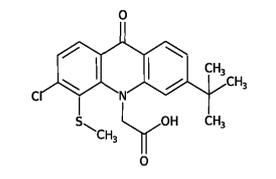
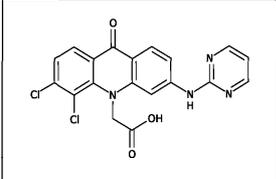
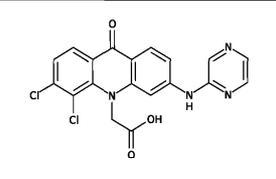
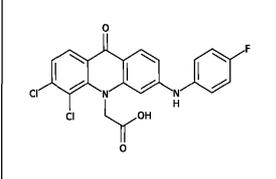
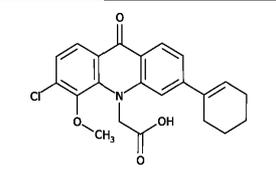
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 150 |  | 151 |  |
| 152 |  | 153 |  |
| 154 |  | 155 |  |
| 156 |  | 157 |  |
| 158 |  | 159 |  |
| 160 |  | 161 |  |

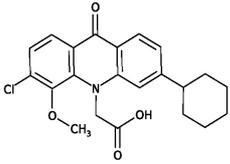
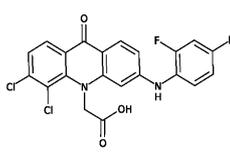
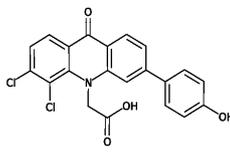
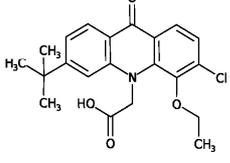
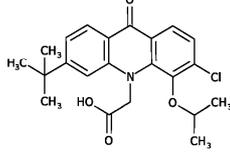
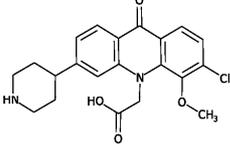
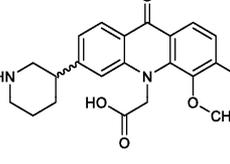
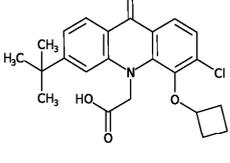
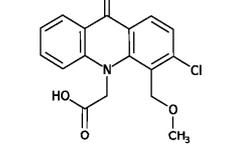
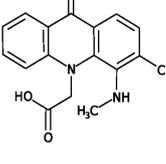
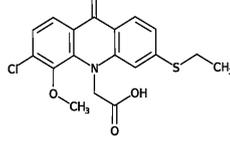
|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 162 |    | 163 |   |
| 164 |    | 165 |   |
| 166 |    | 167 |   |
| 168 |   | 169 |  |
| 170 |  |     |   |

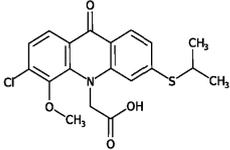
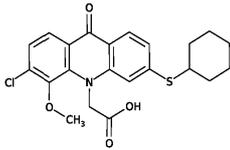
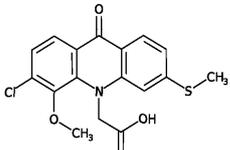
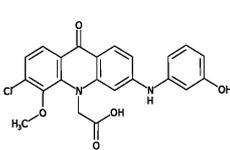
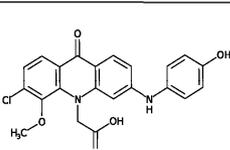
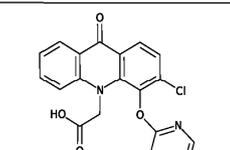
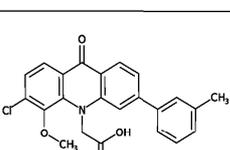
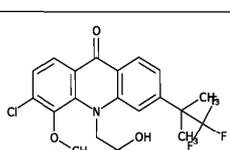
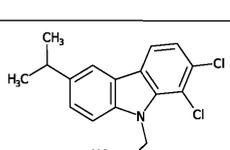
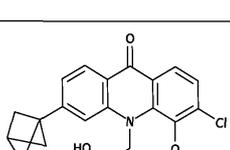
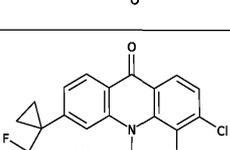
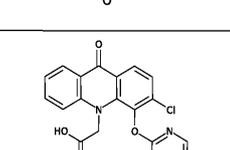
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 172 |    | 173 |    |
| 174 |    | 175 |    |
| 176 |    | 177 |    |
| 178 |    | 179 |    |
| 180 |   | 181 |   |
| 182 |  | 183 |  |

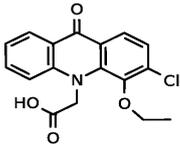
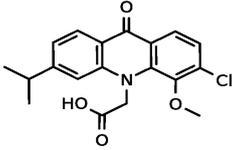
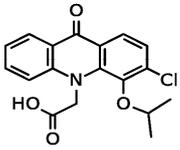
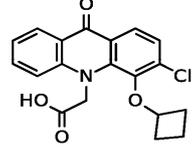
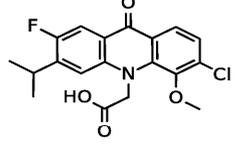
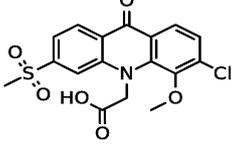
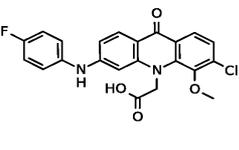
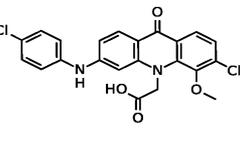
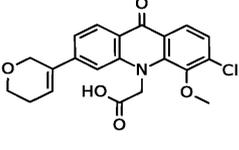
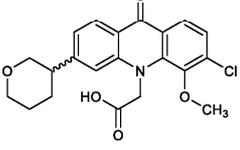
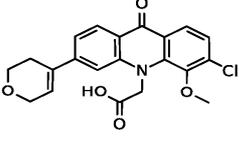
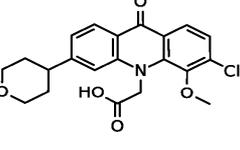
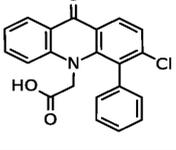
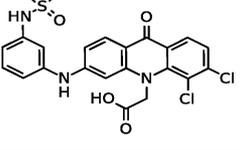
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 184 |    | 185 |    |
| 186 |    | 187 |    |
| 188 |    | 189 |    |
| 190 |    | 191 |    |
| 192 |   | 193 |   |
| 194 |  | 195 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 196 |    | 197 |    |
| 198 |    | 199 |    |
| 200 |    | 201 |    |
| 202 |    | 203 |    |
| 204 |   | 205 |  |
| 206 |  | 207 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 208 |    | 209 |    |
| 210 |    | 211 |    |
| 212 |    | 213 |    |
| 214 |    | 215 |    |
| 216 |   | 217 |   |
| 218 |  | 219 |  |

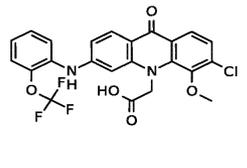
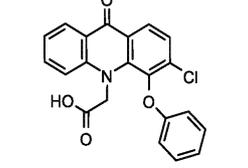
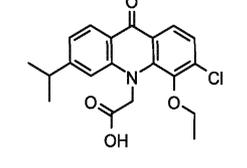
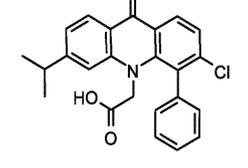
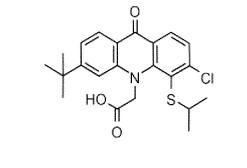
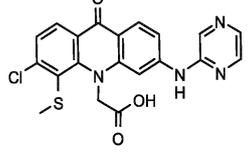
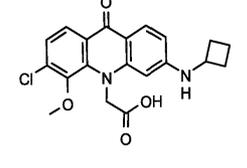
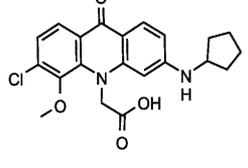
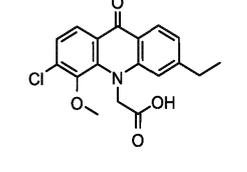
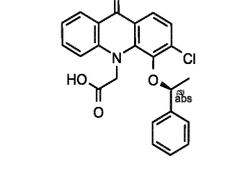
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 220 |    | 221 |    |
| 222 |    | 223 |    |
| 224 |    | 225 |    |
| 226 |    | 227 |    |
| 228 |  | 229 |  |
| 230 |  | 231 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 232 |    | 233 |    |
| 234 |    | 235 |    |
| 236 |    | 237 |    |
| 238 |    | 239 |    |
| 240 |   | 241 |   |
| 242 |  | 243 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 244 |    | 245 |    |
| 246 |    | 247 |    |
| 248 |    | 249 |    |
| 250 |    | 251 |    |
| 252 |   | 253 |   |
| 254 |  | 255 |  |
| 256 |  | 257 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 258 |  | 259 |  |
| 260 |  | 261 |  |
| 262 |  | 263 |  |
| 264 |  | 265 |  |
| 266 |  | 267 |  |
| 268 |  | 269 |  |
| 270 |  | 271 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 272 |  | 273 |  |
| 274 |  | 275 |  |
| 276 |  | 277 |  |
| 278 |  | 279 |  |
| 280 |  | 281 |  |
| 282 |  | 283 |  |
| 284 |  | 285 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 286 |    | 287 |    |
| 288 |    | 289 |    |
| 290 |    | 291 |    |
| 292 |    | 293 |    |
| 294 |  | 295 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 296 |  | 297 |  |
| 298 |  | 299 |  |
| 300 |  | 301 |  |
| 302 |  | 303 |  |
| 304 |  | 305 |  |
| 306 |  | 307 |  |
| 308 |  | 309 |  |
| 310 |  | 311 |  |
| 312 |  | 313 |  |
| 314 |  | 315 |  |

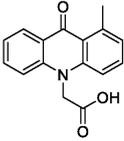
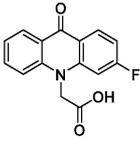
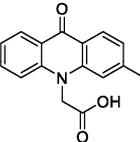
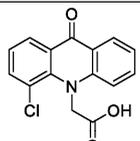
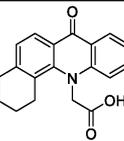
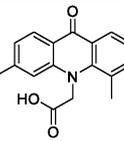
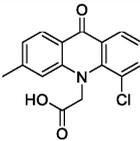
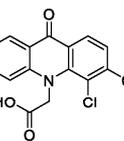
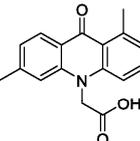
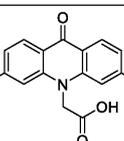
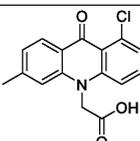
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 316 |  | 317 |  |
| 318 |  | 319 |  |
| 320 |  | 321 |  |
| 322 |  | 323 |  |
| 324 |  | 325 |  |
| 326 |  | 327 |  |
| 328 |  | 329 |  |
| 330 |  | 331 |  |
| 332 |  | 333 |  |
| 334 |  | 335 |  |

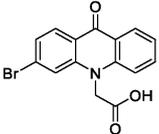
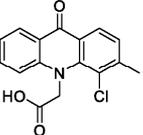
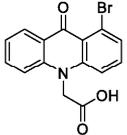
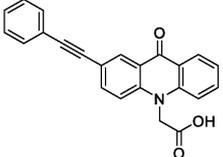
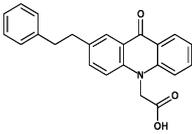
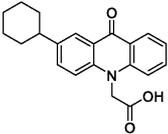
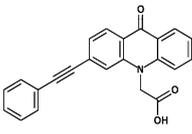
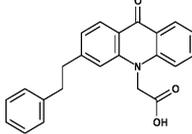
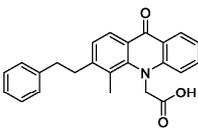
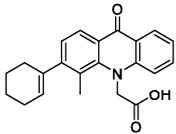
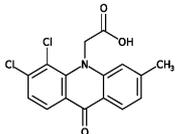
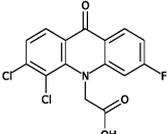
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 336 |  | 337 |  |
| 338 |  | 339 |  |
| 340 |  | 341 |  |
| 342 |  | 343 |  |
| 344 |  | 345 |  |
| 346 |  | 347 |  |
| 348 |  | 349 |  |
| 350 |  | 351 |  |
| 352 |  | 353 |  |

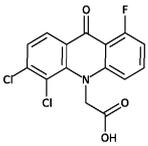
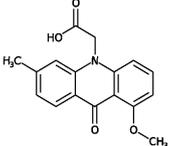
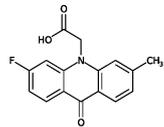
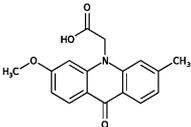
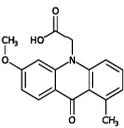
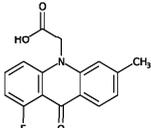
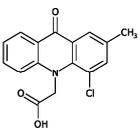
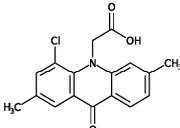
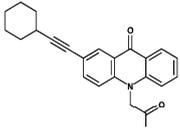
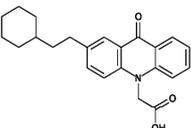
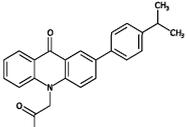
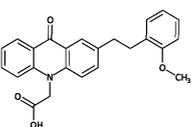
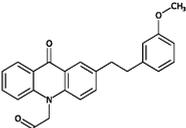
или его фармацевтически приемлемой соли.

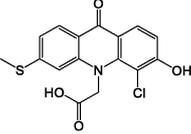
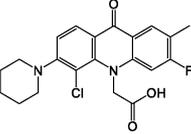
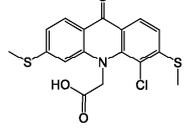
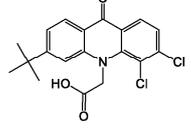
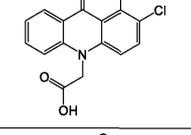
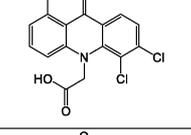
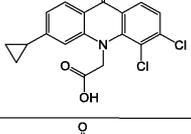
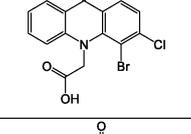
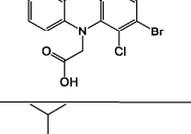
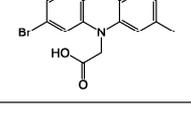
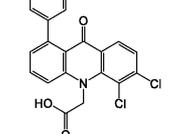
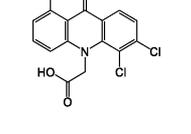
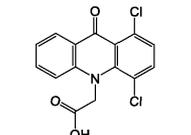
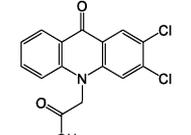
Согласно другому аспекту заявка относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из

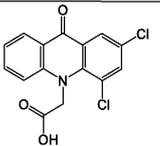
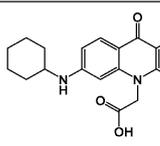
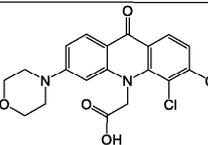
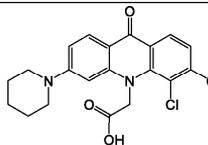
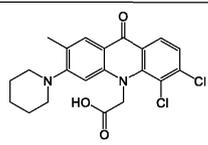
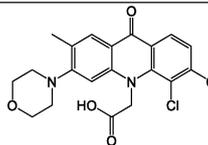
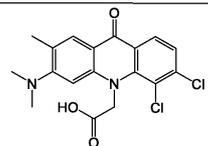
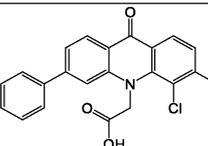
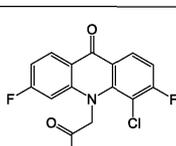
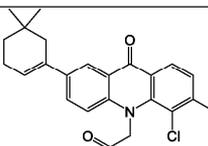
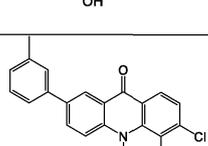
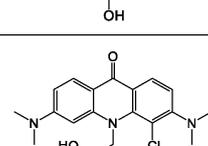
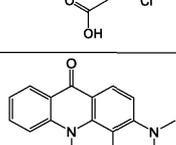
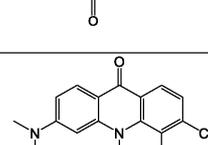
| № соед. | Структура | № соед. | Структура |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 1       |           | 2       |           |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 3  |    | 4  |    |
|    |   | 6  |    |
|    |   | 8  |    |
| 9  |    |    |  |
| 11 |    | 12 |    |
| 13 |   | 14 |   |
| 15 |  | 16 |  |

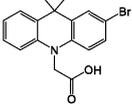
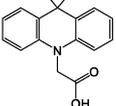
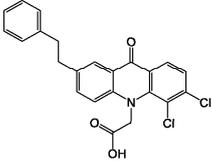
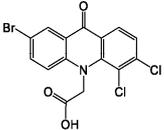
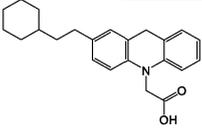
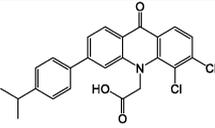
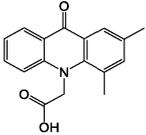
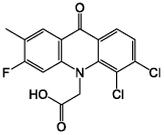
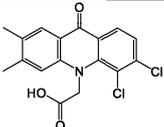
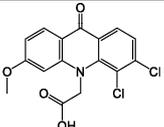
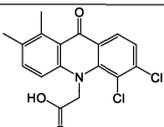
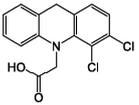
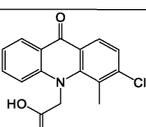
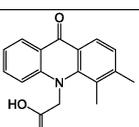
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
|    |   | 18 |    |
| 19 |    | 20 |   |
|    |   | 22 |    |
| 23 |    | 24 |    |
| 25 |    | 26 |    |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  | 30 |  |

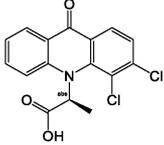
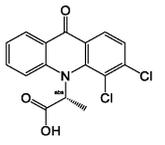
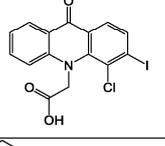
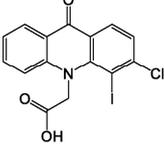
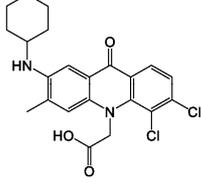
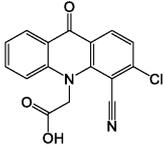
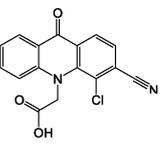
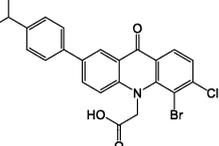
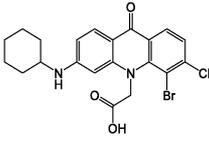
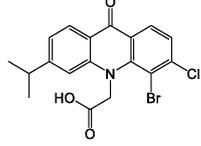
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 31 |    | 32 |    |
| 33 |    | 34 |    |
| 35 |    | 36 |    |
| 37 |    | 38 |    |
| 39 |    | 40 |    |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  |    |  |

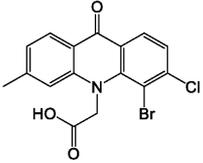
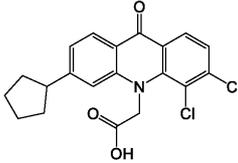
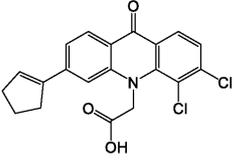
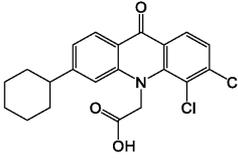
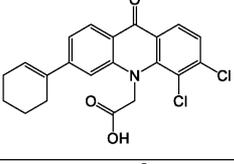
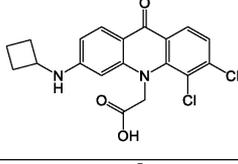
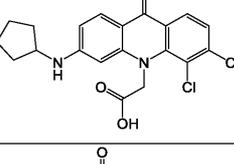
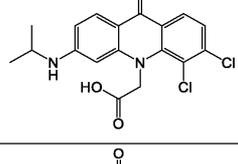
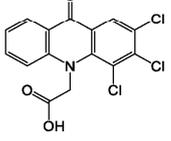
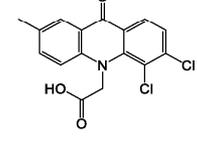
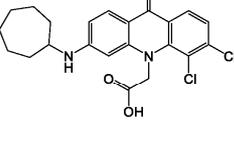
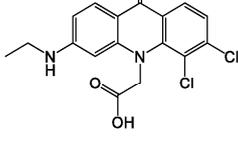
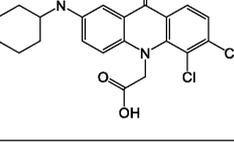
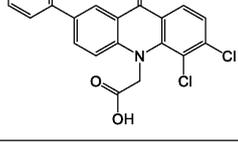
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 44 |    | 45 |    |
| 46 |    | 47 |    |
| 48 |    | 49 |    |
| 50 |    | 51 |    |
| 52 |    | 53 |    |
| 54 |   | 55 |   |
| 56 |  | 57 |  |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 58 |    | 59 |    |
| 60 |    | 61 |    |
| 62 |    | 63 |    |
| 64 |    | 65 |    |
| 66 |    | 67 |    |
| 68 |   | 69 |   |
| 70 |  | 71 |  |

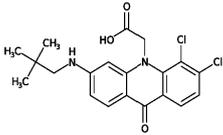
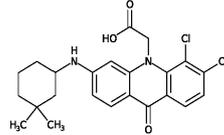
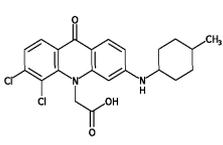
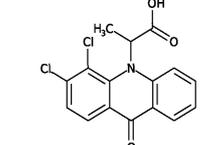
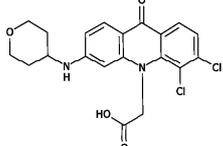
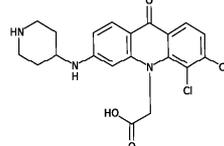
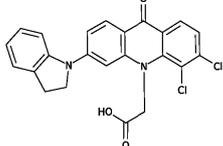
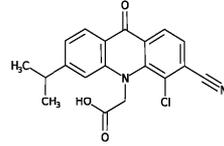
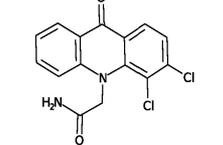
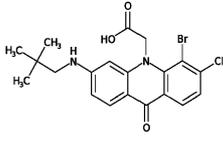
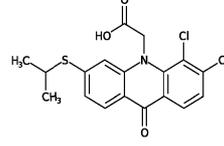
|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 72 |  | 73 |  |
| 74 |  | 75 |  |
| 76 |  | 77 |  |
| 78 |  | 79 |  |
| 80 |  | 81 |  |
| 82 |  | 83 |  |
| 84 |  | 85 |  |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 86 |    | 87 |    |
| 88 |    | 89 |    |
| 90 |    | 91 |    |
| 92 |    | 93 |    |
| 94 |    | 95 |    |
| 96 |   | 97 |   |
| 98 |  | 99 |  |

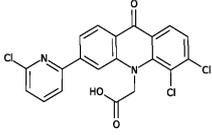
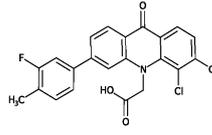
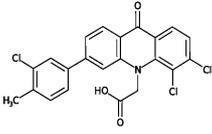
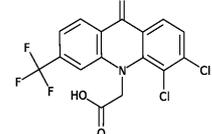
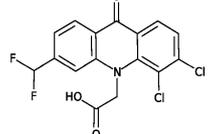
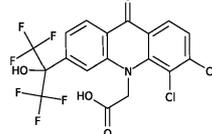
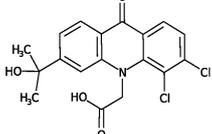
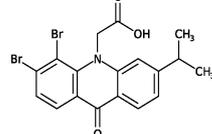
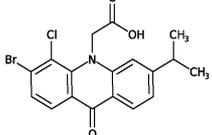
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 100 |    | 101 |    |
|     |   | 103 |    |
| 104 |    | 105 |    |
| 106 |    | 107 |    |
| 108 |   | 109 |   |
| 110 |  | 111 |  |

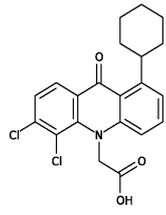
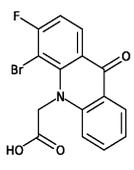
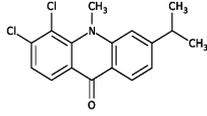
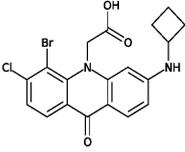
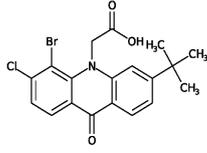
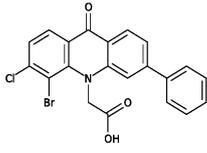
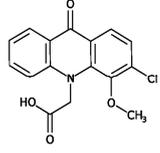
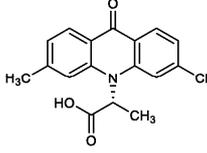
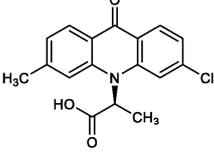
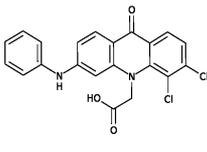
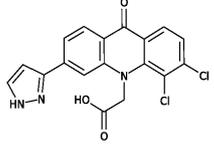
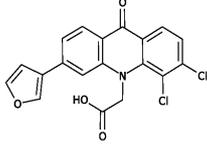
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 112 |    | 113 |    |
| 114 |    | 115 |    |
| 116 |    | 117 |    |
| 118 |    | 119 |    |
| 120 |   | 121 |   |
| 122 |  | 123 |  |
| 124 |  | 125 |  |

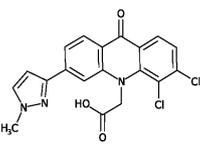
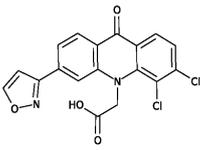
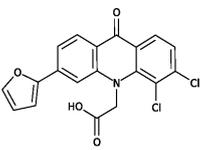
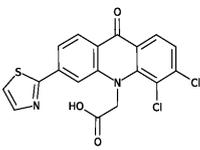
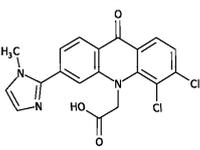
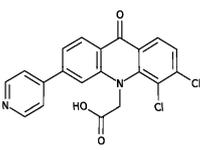
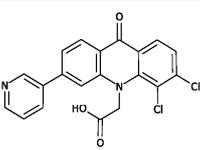
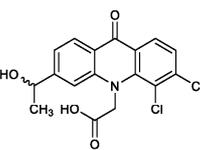
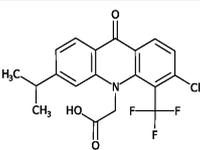
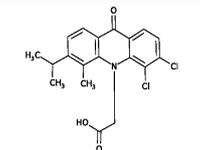
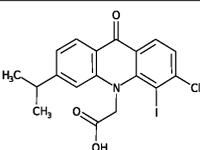
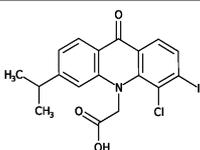
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 126 |  | 127 |  |
| 128 |  | 129 |  |
| 130 |  | 131 |  |
| 132 |  | 133 |  |
| 134 |  | 135 |  |
| 136 |  | 137 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 138 |    | 139 |    |
| 140 |    | 141 |    |
| 142 |    | 143 |    |
| 144 |    | 145 |    |
| 146 |   | 147 |   |
| 148 |  | 149 |  |

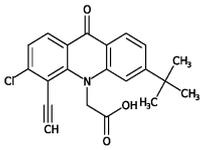
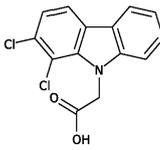
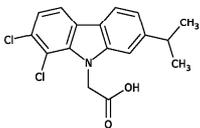
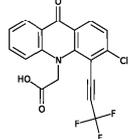
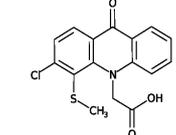
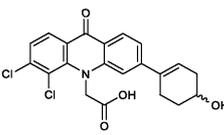
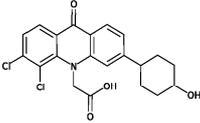
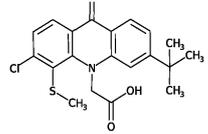
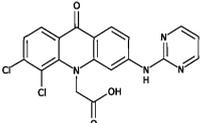
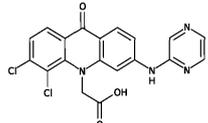
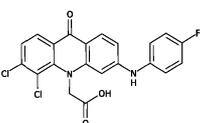
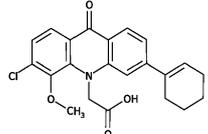
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 150 |  | 151 |  |
| 152 |  | 153 |  |
| 154 |  | 155 |  |
| 156 |  | 157 |  |
| 158 |  | 159 |  |
| 160 |  | 161 |  |

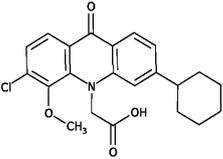
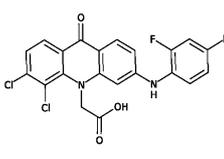
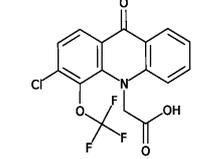
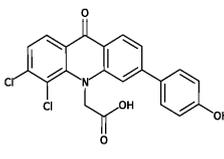
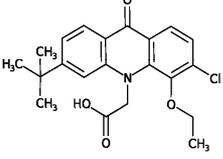
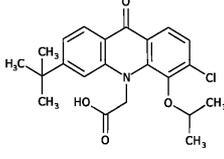
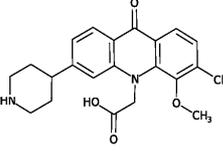
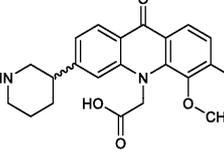
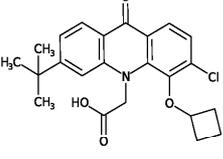
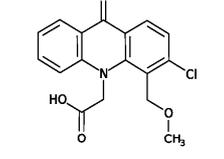
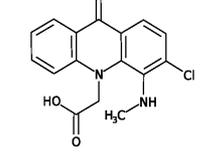
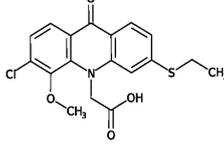
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 162 |   | 163 |  |
| 164 |   | 165 |  |
| 166 |   | 167 |  |
| 168 |   | 169 |  |
| 170 |  |     |  |

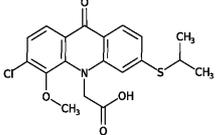
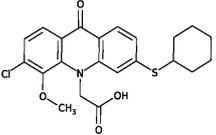
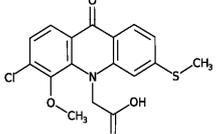
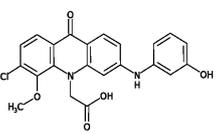
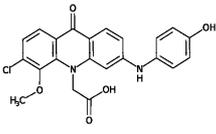
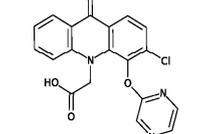
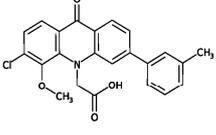
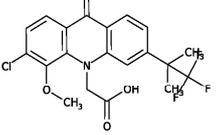
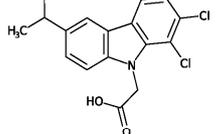
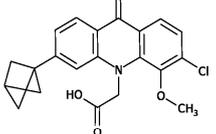
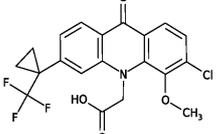
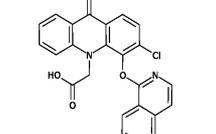
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 172 |    | 173 |    |
| 174 |    | 175 |    |
| 176 |    | 177 |    |
| 178 |    | 179 |    |
| 180 |   | 181 |   |
| 182 |  | 183 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 184 |    | 185 |    |
| 186 |    | 187 |    |
| 188 |    | 189 |    |
| 190 |    | 191 |    |
| 192 |   | 193 |   |
| 194 |  | 195 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 196 |  | 197 |  |
| 198 |  | 199 |  |
| 200 |  | 201 |  |
| 202 |  | 203 |  |
| 204 |  | 205 |  |
| 206 |  | 207 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 208 |    | 209 |    |
| 210 |    | 211 |    |
| 212 |    | 213 |    |
| 214 |    | 215 |    |
| 216 |   | 217 |   |
| 218 |  | 219 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 220 |    | 221 |    |
| 222 |    | 223 |    |
| 224 |    | 225 |    |
| 226 |    | 227 |    |
| 228 |   | 229 |   |
| 230 |  | 231 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 232 |    | 233 |    |
| 234 |    | 235 |    |
| 236 |    | 237 |    |
| 238 |    | 239 |    |
| 240 |   | 241 |   |
| 242 |  | 243 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 244 |  | 245 |  |
| 246 |  | 247 |  |
| 248 |  | 249 |  |
| 250 |  | 251 |  |
| 252 |  | 253 |  |
| 254 |  | 255 |  |
| 256 |  | 257 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 258 |  | 259 |  |
| 260 |  | 261 |  |
| 262 |  | 263 |  |
| 264 |  | 265 |  |
| 266 |  | 267 |  |
| 268 |  | 269 |  |
| 270 |  | 271 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 272 |  | 273 |  |
| 274 |  | 275 |  |
| 276 |  | 277 |  |
| 278 |  | 279 |  |
| 280 |  | 281 |  |
| 282 |  | 283 |  |
| 284 |  | 285 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 286 |  | 287 |  |
| 288 |  | 289 |  |
| 290 |  | 291 |  |
| 292 |  | 293 |  |
| 294 |  | 295 |  |
| 296 |  | 297 |  |
| 298 |  | 299 |  |
| 300 |  | 301 |  |
| 302 |  | 303 |  |
| 304 |  | 305 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 306 |  | 307 |  |
| 308 |  | 309 |  |
| 310 |  | 311 |  |
| 312 |  | 313 |  |
| 314 |  | 315 |  |
| 316 |  | 317 |  |
| 318 |  | 319 |  |
| 320 |  | 321 |  |
| 322 |  | 323 |  |
| 324 |  | 325 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 326 |  | 327 |  |
| 328 |  | 329 |  |
| 330 |  | 331 |  |
| 332 |  | 333 |  |
| 334 |  | 335 |  |
| 336 |  | 337 |  |
| 338 |  | 339 |  |
| 340 |  | 341 |  |
| 342 |  | 343 |  |
| 344 |  | 345 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 346 |  | 347 |  |
| 348 |  | 349 |  |
| 350 |  | 351 |  |
| 352 |  | 353 |  |

или его фармацевтически приемлемая соль.

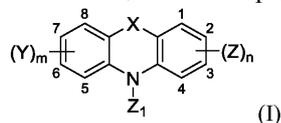
Подробности настоящего раскрытия изложены в прилагаемом ниже описании. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, могут использоваться при практическом применении или тестировании настоящей заявки, далее описываются иллюстративные способы и материалы. В случае конфликта настоящее описание, в том числе определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения. Другие признаки, цели и преимущества настоящего раскрытия будут очевидны из описания и формулы изобретения.

В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают в себя множественное число, если в контексте явно не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области, к которой относится настоящее раскрытие.

Содержание всех ссылочных материалов (в том числе литературных ссылочных материалов, выданных патентов, опубликованных заявок на выдачу патентов и находящихся на одновременном рассмотрении заявок на выдачу патентов), процитированных по всей настоящей заявке, тем самым явным образом включено в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме. Ссылки, процитированные в настоящем документе, не признаются предшествующим уровнем техники в отношении настоящей заявки.

### Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящая заявка относится к соединениям формулы I, которые, как показали, являются эффективными и селективными в отношении белка STING (например, человеческого белка STING). Согласно одному варианту осуществления соединение по настоящей заявке представлено формулой I



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где

X представляет собой  $C(R_X)_2$ , O, S,  $CH=CH$  или отсутствует;

каждый  $R_X$  независимо представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  или F, или два  $R_X$  вместе образуют  $=O$ ,  $=CH_2$  или  $=CF_2$ , или два  $R_X$  вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклопропил;

$Z_1$  представляет собой  $(C(R_Z)_2)_p-T_1$ ;

p представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый  $R_Z$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_4$  алкил,  $C_1-C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, или галоген;

$T_1$  представляет собой  $CHOR_1$ ,  $C(O)R_1$ ,  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $NR_1C(O)R_1$ ,  $C(S)R_1$ ,  $C(S)N(R_1)_2$ ,  $NR_1C(S)R_1$ ,  $C(O)NHS(O)_2R_S$ ,  $C(O)NHCOR_1$ ,  $C(O)NHOH$  или  $C(O)NHCN$ ;

$R_S$  представляет собой  $R_1$ ,  $C_3-C_8$  циклоалкил, гетероциклил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, или  $C_6-C_{10}$  арил, где циклоалкил, гетероциклил или арил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из  $C_1-C_4$  алкила;

каждый  $R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1$ - $C_4$  алкила или  $C_1$ - $C_4$  алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

$m$  представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Y$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, галоген, CN, OH, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил), O-( $C_2$ - $C_4$  алкенил), O-( $C_2$ - $C_4$  алкинил),  $NH_2$ , NH- $C_1$ - $C_6$  алкил, N-( $C_1$ - $C_6$  алкил) $_2$ , S(O)-( $C_1$ - $C_6$  алкил), S(O) $_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкил) или Q-T, где алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH,  $NH_2$ ,  $N_3$ , галогена, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил), NH- $C_1$ - $C_6$  алкила и N-( $C_1$ - $C_6$  алкил) $_2$ , или два  $Y$  вместе с двумя смежными атомами углерода, с которыми они связаны, образуют 5-7-членный карбоцикл или фенил;

$n$  представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый  $Z$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_2$ - $C_6$  алкенил,  $C_2$ - $C_6$  алкинил, галоген, CN, OH, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил), O-( $C_2$ - $C_4$  алкенил), O-( $C_2$ - $C_4$  алкинил),  $NH_2$ , NH- $C_1$ - $C_6$  алкил, N-( $C_1$ - $C_6$  алкил) $_2$ , S(O)-( $C_1$ - $C_6$  алкил), S(O) $_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкил) или Q-T, где алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH,  $NH_2$ ,  $N_3$ , галогена, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил), NH- $C_1$ - $C_6$  алкила и N-( $C_1$ - $C_6$  алкил) $_2$ ;

каждый Q независимо представляет собой связь, NH, N( $C_1$ - $C_3$  алкил), O, S, S(O), S(O) $_2$ , Q', NH-Q', N( $C_1$ - $C_3$  алкил)-Q', O-Q', S-Q', S(O)-Q' или S(O) $_2$ -Q';

каждый Q' независимо представляет собой углеродный линкер, содержащий одну или несколько  $C(R_Q)_2$ ,  $C(R_Q)_2$ - $C(R_Q)_2$ ,  $CR_Q=CR_Q$  или  $C\equiv C$ ;

каждый  $R_Q$  независимо представляет собой H или  $C_1$ - $C_3$  алкил;

каждый T независимо представляет собой C(O)- $C_1$ - $C_6$  алкил, C(O)O- $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкенил, гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S,  $C_6$ - $C_{10}$  арил или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими  $R_T$ ;

каждый  $R_T$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, OH, CN, галоген, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), O-( $C_1$ - $C_6$  галогеналкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил),  $NH_2$ , NH- $C_1$ - $C_6$  алкил, N-( $C_1$ - $C_6$  алкил) $_2$ , NHS(O) $_2$ -( $C_1$ - $C_6$  алкил),  $(CH_2)_q$ - $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $(CH_2)_q$ -гетероцикл,  $(CH_2)_q$ -фенил или  $(CH_2)_q$ -гетероарил, где гетероцикл или гетероарил содержит один или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S; и

$q$  представляет собой 0, 1, 2 или 3,

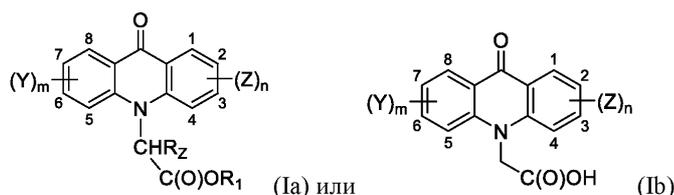
причем, если X представляет собой C(O) и каждый  $R_Z$  представляет собой H;

$m$  и  $n$  оба не представляют собой 0;

соединение формулы I не является монозамещенным при 2- или 7-положении Cl; и

соединение формулы I не является дизамещенным при 2- и 8-положении или при 1-и 7-положениях атомами галогена, выбранными из F и Cl.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы Ia или Ib



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

Для любой формулы I, Ia или Ib, если применимо:

(a1) Согласно одному варианту осуществления X представляет собой  $C(R_X)_2$ .

(b1) Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_X$  представляет собой H.

(b2) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_X$  представляет собой  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  или F.

(b3) Согласно одному варианту осуществления один  $R_X$  представляет собой  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  или F, а другой  $R_X$  представляет собой H.

(b4) Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_X$  независимо представляет собой  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  или F. Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_X$  представляет собой  $CH_3$ . Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_X$  представляет собой  $CF_3$ . Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_X$  представляет собой  $CF_2H$ . Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_X$  представляет собой F.

(b5) Согласно одному варианту осуществления два  $R_X$  вместе образуют  $=O$ ,  $=CH_2$  или  $=CF_2$ .

(b6) Согласно одному варианту осуществления два  $R_X$  вместе образуют  $=O$ .

(b7) Согласно одному варианту осуществления два  $R_X$  вместе образуют  $=CH_2$ .

- (b8) Согласно одному варианту осуществления два  $R_X$  вместе образуют  $=CF_2$ .
- (b9) Согласно одному варианту осуществления два  $R_X$ , вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклопропил.
- (a2) Согласно одному варианту осуществления X представляет собой O.
- (a3) Согласно одному варианту осуществления X представляет собой S.
- (a4) Согласно одному варианту осуществления X представляет собой  $CN=CH$ .
- (a5) Согласно одному варианту осуществления X отсутствует.
- (a6) Согласно одному варианту осуществления X не отсутствует.
- (c1) Согласно одному варианту осуществления r представляет собой 1, 2 или 3.
- (c2) Согласно одному варианту осуществления r представляет собой 1 или 2.
- (c3) Согласно одному варианту осуществления r представляет собой 1.
- (c4) Согласно одному варианту осуществления r представляет собой 2, 3, 4, 5 или 6.
- (d1) Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_Z$  представляет собой H.
- (d2) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_Z$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил),  $C_1$ - $C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, каждый замещен одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl, Br или I)), или галоген (например, F, Cl, Br или I).
- (d3) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_Z$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил).
- (d4) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_Z$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, каждый замещен одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl, Br или I)).
- (d5) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_Z$  представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I).
- (e1) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $CHOR_1$ ,  $C(O)R_1$ ,  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$  или  $NR_1C(O)R_1$ .
- (e2) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)R_1$ ,  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$  или  $NR_1C(O)R_1$ .
- (e3) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)R_1$ ,  $C(O)OR_1$  или  $C(O)N(R_1)_2$ .
- (e4) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$  или  $C(O)N(R_1)_2$ .
- (e5) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)R_1$  или  $C(O)OR_1$ .
- (e6) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)R_1$ ,  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $NR_1C(O)R_1$ ,  $C(S)R_1$ ,  $C(S)N(R_1)_2$  или  $NR_1C(S)R_1$ .
- (e7) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $NR_1C(O)R_1$ ,  $C(S)N(R_1)_2$  или  $NR_1C(S)R_1$ .
- (e8) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$  или  $C(S)N(R_1)_2$ .
- (e9) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(S)R_1$ ,  $C(S)N(R_1)_2$  или  $NR_1C(S)R_1$ .
- (e10) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)R_1$ ,  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $NR_1C(O)R_1$ ,  $C(O)NHS(O)_2R_S$ ,  $C(O)NHCOR_1$ ,  $C(O)NHOH$  или  $C(O)NHCN$ .
- (e11) Согласно одному варианту осуществления  $T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $C(O)NHS(O)_2R_S$ ,  $C(O)NHCOR_1$ ,  $C(O)NHOH$  или  $C(O)NHCN$ .
- (f1) Согласно одному варианту осуществления каждый  $R_1$  представляет собой H.
- (f2) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил),  $C_1$ - $C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, каждый замещен одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl, Br или I)), или галоген (например, F, Cl, Br или I).
- (f3) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил).
- (f4) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, каждый замещен одним или несколькими атомами галогена (например, F, Cl, Br или I)).
- (f5) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_1$  представляет собой галоген (например, F, Cl, Br или I).
- (g1) Согласно одному варианту осуществления m представляет собой 0, 1, 2 или 3.
- (g2) Согласно одному варианту осуществления m представляет собой 0, 1 или 2.





ген, как описано в настоящем изобретении, и по меньшей мере другой Y представляет собой галоген, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y представляет собой Cl, и по меньшей мере другой Y представляет собой галоген, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y представляет собой Cl, и по меньшей мере другой Y представляет собой Cl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один

Y представляет собой Cl, и по меньшей мере другой Y представляет собой Cl или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), как описано в настоящем изобретении.

(h16) Согласно одному варианту осуществления два Y, вместе с двумя смежными атомами углерода, с которым они связаны, образуют циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклогептенил, циклогексинил или циклогептинил. Согласно одному варианту осуществления два Y, вместе с двумя смежными атомами углерода, с которым они связаны, образуют циклогексил.

(h17) Согласно одному варианту осуществления два Y, вместе с двумя смежными атомами углерода, с которым они связаны, образуют фенил.

(h18) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y находится в 6-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(h19) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y находится в 5-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(h20) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y находится в 7-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(h21) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y находится в 5-положении и по меньшей мере один Y находится в 6-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(h22) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Y находится в 7-положении и по меньшей мере один Y находится в 6-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(h23) Согласно одному варианту осуществления один Y находится в 5-положении, а другой Y находится в 6-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(h24) Согласно одному варианту осуществления один Y находится в 7-положении, а другой Y находится в 6-положении, как отмечено в формуле I, Ia или Ib.

(i1) Согласно одному варианту осуществления n представляет собой 0, 1, 2 или 3.

(i2) Согласно одному варианту осуществления n представляет собой 0, 1 или 2.

(i3) Согласно одному варианту осуществления n представляет собой 0.

(i4) Согласно одному варианту осуществления n представляет собой 1 или 2.

(i5) Согласно одному варианту осуществления n представляет собой 1.

(i6) Согласно одному варианту осуществления n представляет собой 2.

(j1) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> с неразветвленной цепью или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> разветвленный алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил или гексил), необязательно замещенный одним или несколькими группами, независимо выбранными из OH, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, галогена, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил (например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил), необязательно замещенный, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> с неразветвленной цепью или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> разветвленный алкил, и он замещен, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> с неразветвленной цепью или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> разветвленный алкил, замещенный OH, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, галогеном или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил). Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой метил, необязательно замещенный, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой этил, необязательно замещенный, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой изопропил, необязательно замещенный, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой трет-бутил, необязательно замещенный, как описано в настоящем изобретении.

(j2) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один Z представляет собой C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> с неразветвленной цепью или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> разветвленный алкенил (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил), необязательно замещенный одним или несколькими группами, независимо выбранными из OH, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, галогена, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила и N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>.











лил содержит одно 6-членное кольцо и 1-2 гетероатома, выбранные из N и O, такие, которые описаны в настоящем изобретении.

(o12) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_T$  представляет собой  $(CH_2)_q$ -фенил.

(o13) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_T$  представляет собой  $(CH_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит один или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S (например, пирролил, фуранил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, индолил, пуринил, индолизинил, хиноксалинил, бензоксазолил, бензодиоксазолил, бензотиазолил, бензоимидазолил, бензотиофенил или бензофуранил). Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит один или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранные из N и O, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 5-членное кольцо и 1-2 гетероатома, выбранные из N и O, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 5-членное кольцо и 1-2 N, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранные из N и O, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 6-членное кольцо и 1-2 гетероатома, выбранные из N и O, такие, которые описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления гетероарил содержит одно 6-членное кольцо и 1-2 N, такие, которые описаны в настоящем изобретении.

(o14) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_T$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, OH, CN, галоген, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), O-( $C_1$ - $C_6$  галогеналкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил),  $NH_2$ ,  $NH$ - $C_1$ - $C_6$  алкил, N-( $C_1$ - $C_6$  алкил) $_2$ ,  $(CH_2)_q$ -гетероцикллил или  $(CH_2)_q$ -фенил, как описано в настоящем изобретении.

(o15) Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_T$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил, OH, CN, галоген, O-( $C_1$ - $C_6$  алкил), O-( $C_1$ - $C_6$  галогеналкил), S-( $C_1$ - $C_6$  алкил),  $NH_2$ ,  $(CH_2)_q$ -гетероцикллил или  $(CH_2)_q$ -фенил, как описано в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере один  $R_T$  представляет собой метил, этил, пропил, изопропил,  $CF_3$ , OH, CN, F, Cl, метокси, этокси,  $OCF_3$ ,  $SCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $(CH_2)$ -морфолинил или  $(CH_2)$ -фенил.

(p1) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 0, 1 или 2.

(p2) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 1, 2 или 3.

(p3) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 0 или 1.

(p4) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 1 или 2.

(p5) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 0.

(p6) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 1.

(p7) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 2.

(p8) Согласно одному варианту осуществления q представляет собой 3.

(q1) Согласно одному варианту осуществления  $R_S$  представляет собой  $R_1$ .

(q2) Согласно одному варианту осуществления  $R_S$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил, гетероцикллил, содержащий одной 5- или 6-членное кольцо и 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, или  $C_6$ - $C_{10}$  арил, где циклоалкил, гетероцикллил или арил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$  алкила.

(q3) Согласно одному варианту осуществления  $R_S$  представляет собой  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил или  $C_6$ - $C_{10}$  арил, каждый необязательно замещенные одним или несколькими группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$  алкила.

(q4) Согласно одному варианту осуществления  $R_S$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил или фенил, каждый необязательно замещенные одним или несколькими группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_4$  алкила.

Любая из групп, описанных в настоящем изобретении для любого из X, Y, Z,  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $R_Q$ ,  $R_T$ ,  $R_X$ ,  $R_Z$ ,  $R_S$ , Q, Q', T, T, m, n, p и q, может быть объединена с любыми другими группами, описанными в настоящем изобретении, для одного или нескольких из оставшихся X, Y, Z,  $Z_1$ ,  $R_1$ ,  $R_Q$ ,  $R_T$ ,  $R_X$ ,  $R_Z$ ,  $R_S$ , Q, Q', T, T, m, n, p и q.

(A1) Согласно одному варианту осуществления p описан в любом из (c1)-(c3) и  $R_Z$  описан в (d1).









ном из (O1)-(T1) и X описан в (a1).

(U2) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и X описан в (a2).

(U3) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и X описан в (a3).

(U4) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и X описан в (a4).

(U5) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и X описан в (a5).

(V1) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b1).

(V2) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b2).

(V3) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b3).

(V4) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b4).

(V5) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b5).

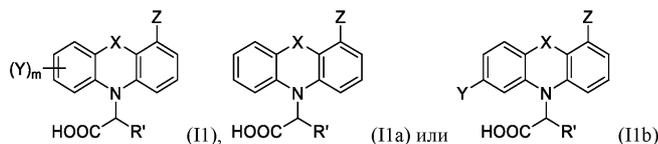
(V6) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b6).

(V7) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b7).

(V8) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b8).

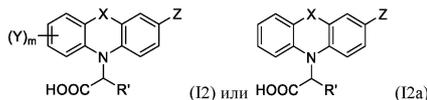
(V9) Согласно одному варианту осуществления  $p$ ,  $R_Z$ ,  $T_1$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  описаны, где применимо, в одном из (O1)-(T1) и (U1) и  $R_X$  описан в (b9).

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы I1, I1a или I1b



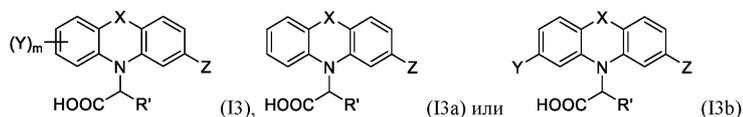
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где  $R'$  представляет собой H или метил.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы I2 или I2a



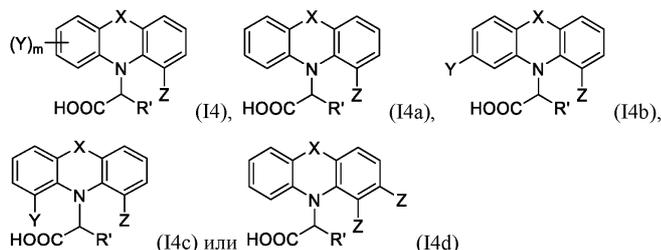
или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где  $R'$  представляет собой H или метил.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы I3, I3a или I3b



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где  $R'$  представляет собой H или метил.

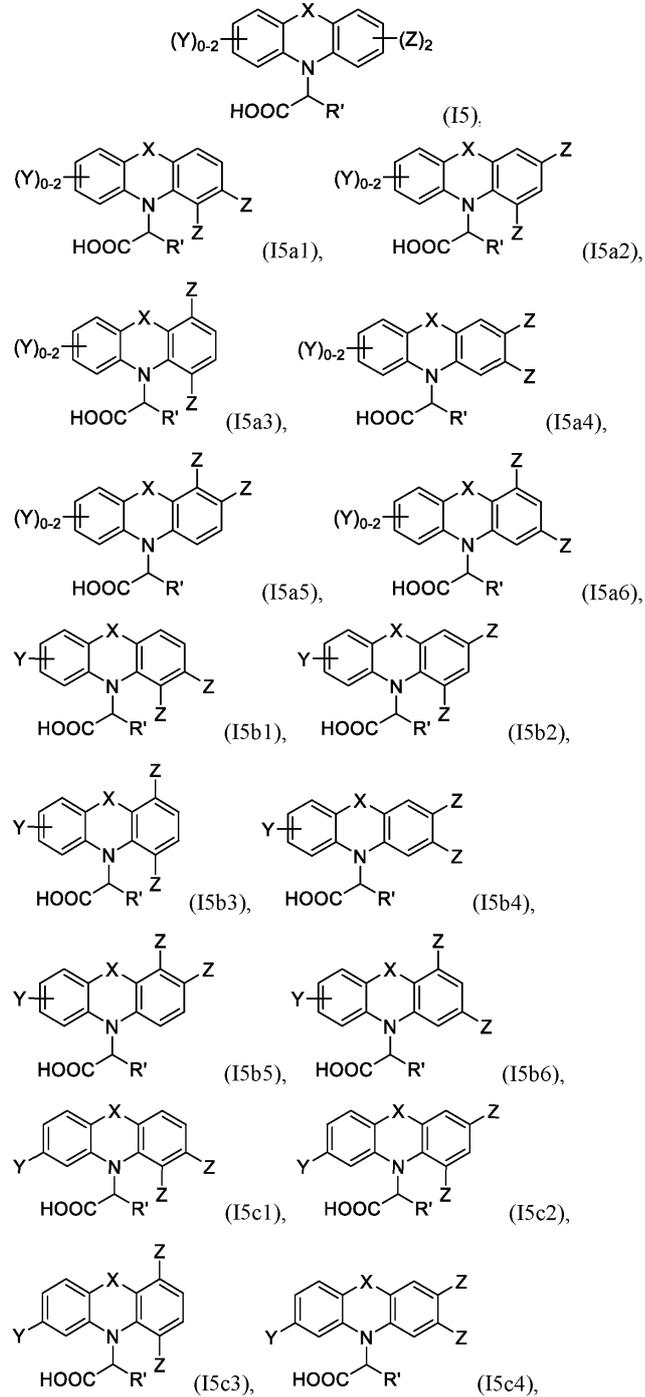
Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы I4, I4a, I4b, I4c или I4d

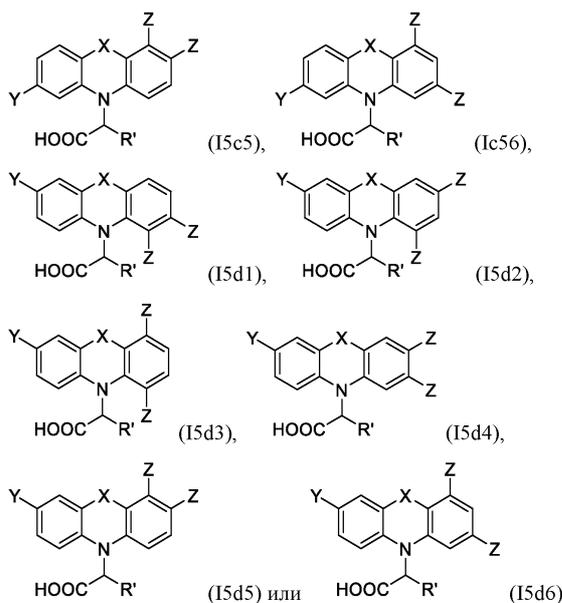


или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где  $R'$  представляет собой H или ме-

тил.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы 15, 15a1, 15a2, 15a3, 15a4, 15a5, 15a6, 15b1, 15b2, 15b3, 15b4, 15b5, 15b6, 15c1, 15c2, 15c3, 15c4, 15c5, 15c6, 15d1, 15d2, 15d3, 15d4, 15d5 или 15d6





или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где R' представляет собой H или метил.

Для соединения любой из формул I1, I1a, I1b, I2, I2a, I3, I3a, I3b, I4, I4a, I4b, I4c, I4d, I5, I5a1, I5a2, I5a3, I5a4, I5a5, I5a6, I5b1, I5b2, I5b3, I5b4, I5b5, I5b6, I5c1, I5c2, I5c3, I5c4, I5c5, I5c6, I5d1, I5d2, I5d3, I5d4, I5d5 и I5d6 X, Y, Z, R<sub>Q</sub>, R<sub>T</sub>, R<sub>X</sub>, Q, Q', T, m и q каждый определен в настоящем описании в формуле I, и каждая из групп, описанных в настоящем изобретении для любого из X, Y, Z, R<sub>Q</sub>, R<sub>T</sub>, R<sub>X</sub>, Q, Q', T, m и q, может быть объединена, как описано в настоящем изобретении выше.

Например, для соединения любой из формул I, Ia, Ib, I1, I1a, I1b, I2, I2a, I3, I3a, I3b, I4, I4a, I4b, I4c, I4d, I5, I5a1, I5a2, I5a3, I5a4, I5a5, I5a6, I5b1, I5b2, I5b3, I5b4, I5b5, I5b6, I5c1, I5c2, I5c3, I5c4, I5c5, I5c6, I5d1, I5d2, I5d3, I5d4, I5d5 и I5d6, где применимо:

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой метил, этил, n-пропил, изопропил, CN, F, Cl, Br, I или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой метил, F, Cl, Br, CN или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой F, Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z представляет собой Cl.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z представляет собой Br.

Согласно одному варианту осуществления один Z представляет собой Br, а другой Z представляет собой Cl. Согласно дополнительному варианту осуществления один Z представляет собой Br в 4-положении, а другой Z представляет собой Cl в 3-положении.

Согласно одному варианту осуществления X представляет собой C(R<sub>X</sub>)<sub>2</sub> и каждый R<sub>X</sub> независимо представляет собой H, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H или F. Согласно дополнительному варианту осуществления каждый R<sub>X</sub> независимо представляет собой H или CH<sub>3</sub>. Согласно другому дополнительному варианту осуществления каждый R<sub>X</sub> представляет собой H. Согласно другому дополнительному варианту осуществления каждый R<sub>X</sub> представляет собой CH<sub>3</sub>.

Согласно одному варианту осуществления X представляет собой C(R<sub>X</sub>)<sub>2</sub> и два R<sub>X</sub> вместе образуют =O, =CH<sub>2</sub> или =CF<sub>2</sub>. Согласно дополнительному варианту осуществления два R<sub>X</sub> вместе образуют =O.

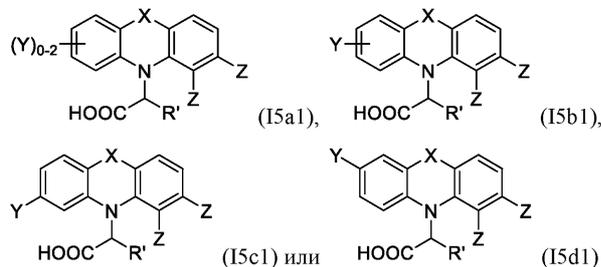
Согласно одному варианту осуществления R' представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления R' представляет собой метил. Согласно дополнительному варианту осуществления R' представляет собой (S)-метил. Согласно другому дополнительному вари-

анту осуществления R' представляет собой (R)-метил.

Любая из описанных выше групп для любого из X, Z и R' может быть объединена с любыми группами, описанными выше, для оставшихся X, Z и R', и комбинация X, Z и R' может быть дополнительно объединена, где применимо, с любыми группами, описанными в настоящем изобретении, для одного или нескольких из Y, Z<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>Q</sub>, R<sub>T</sub>, R<sub>X</sub>, R<sub>Z</sub>, R<sub>S</sub>, Q, Q', T<sub>1</sub>, T, m, n, p и q.

Согласно одному варианту осуществления соединение формулы I является соединением формулы I5a1, I5b1, I5c1 или I5d1



или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир, где R' представляет собой H или метил.

Для соединения любой из формул I5a1, I5b1, I5c1 и I5d1, X, Y, Z, R<sub>Q</sub>, R<sub>T</sub>, R<sub>X</sub>, Q, Q', T, m и q каждый определен в настоящем изобретении в формуле I, и каждая для описанных в настоящем изобретении группа для любого из X, Y, Z, R<sub>Q</sub>, R<sub>T</sub>, R<sub>X</sub>, Q, Q', T, m и q может быть объединена, как описано в настоящем изобретении выше.

Например, для соединения любой из формул I, Ia, Ib, I5a1, I5b1, I5c1 и I5d1, где применимо:

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой метил, этил, n-пропил, изо-пропил, CN, F, Cl, Br, I или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой метил, F, Cl, Br, CN или N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой F, Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z независимо представляет собой Cl или Br.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z представляет собой Cl.

Согласно одному варианту осуществления каждый Z представляет собой Br.

Согласно одному варианту осуществления one Z представляет собой Br, а другой Z представляет собой Cl. Согласно дополнительному варианту осуществления один Z представляет собой Br в 4-положении, а другой Z представляет собой Cl в 3-положении.

Для любой из описанных в настоящем изобретении формул, где применимо:

Согласно одному варианту осуществления один Z представляет собой галоген, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> или Q-T, каждый из которых описан в настоящем изобретении, а другой Z представляет собой Cl. Согласно дополнительному варианту осуществления Z представляет собой Cl в 3-положении и галоген, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> или Q-T находятся в 4-положении.

Согласно одному варианту осуществления один Z представляет собой галоген, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, каждый из которых описан в настоящем изобретении, а другой Z представляет собой Cl. Согласно дополнительному варианту осуществления Z представляет собой Cl в 3-положении и галоген, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> находятся в 4-положении.

Согласно одному варианту осуществления один Z представляет собой галоген, а другой Z представляет собой Cl. Согласно дополнительному варианту осуществления Z представляет собой Cl в 3-положении. Согласно дополнительному варианту осуществления Z представляет собой Cl в 3-положении и галоген находится в 4-положении. Согласно дополнительному варианту осуществления галоген представляет собой Cl, Br или I. Согласно дополнительному варианту осуществления галоген представляет собой Cl.

Согласно одному варианту осуществления один Z представляет собой O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), как описано



Согласно другому дополнительному варианту осуществления Z представляет собой Cl в 3-положении.

Согласно одному варианту осуществления Y представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и один Z представляет собой N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, а другой Z представляет собой галоген. Согласно дополнительному варианту осуществления галоген представляет собой Cl. Согласно другому дополнительному варианту осуществления Z представляет собой Cl в 3-положении. Согласно другому дополнительному варианту осуществления Y представляет собой метил. Согласно другому дополнительному варианту осуществления Y представляет собой метил в 6-положении.

Согласно одному варианту осуществления Y представляет собой разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и один Z представляет собой фенил, а другой Z представляет собой галоген. Согласно дополнительному варианту осуществления Z представляет собой галоген в 3-положении. Согласно дополнительному варианту осуществления галоген представляет собой Cl. Согласно другому дополнительному варианту осуществления Y представляет собой изопропил.

Согласно одному варианту осуществления R' представляет собой H.

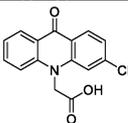
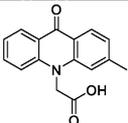
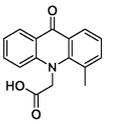
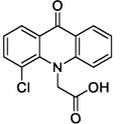
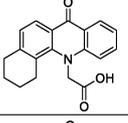
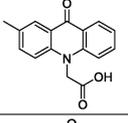
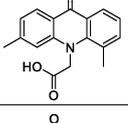
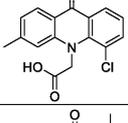
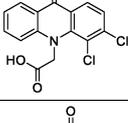
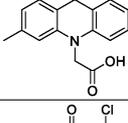
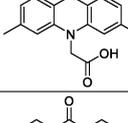
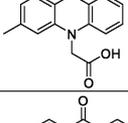
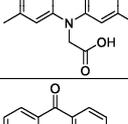
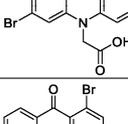
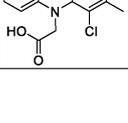
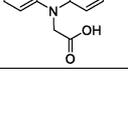
Согласно одному варианту осуществления R' представляет собой метил. Согласно дополнительному варианту осуществления R' представляет собой (S)-метил. Согласно другому дополнительному варианту осуществления R' представляет собой (R)-метил.

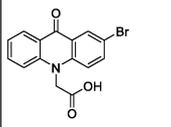
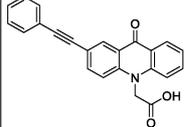
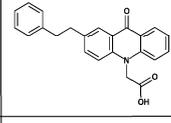
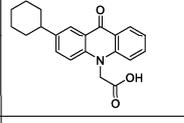
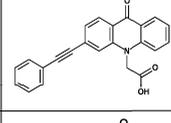
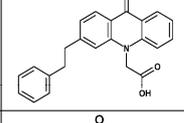
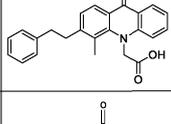
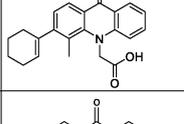
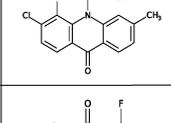
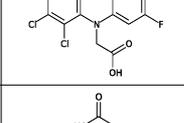
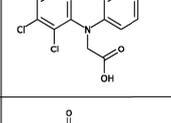
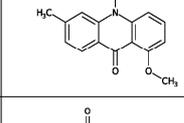
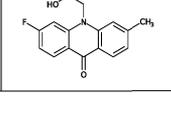
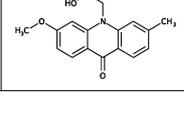
Любая из описанных выше групп для любого из X, Z и R' может быть объединена с любой из групп, описанных выше, для остатка X, Z и R', и комбинация X, Z и R' может быть дополнительно объединена, если применимо, с любой из групп, описанной в настоящем изобретении, для одного или нескольких из Y, Z<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>Q</sub>, R<sub>T</sub>, R<sub>X</sub>, R<sub>Z</sub>, R<sub>S</sub>, Q, Q', T<sub>1</sub>, T, m, n, p и q.

Иллюстративные соединения настоящей заявки показаны в табл. 1.

Таблица 1

| № соед. | Структура | № соед. | Структура |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 1       |           | 2       |           |
| 3       |           | 4       |           |

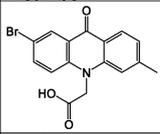
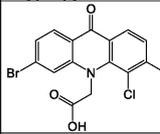
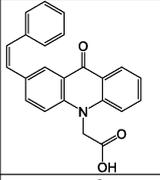
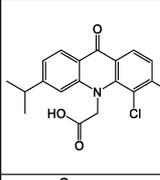
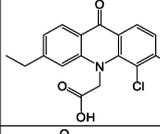
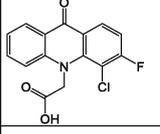
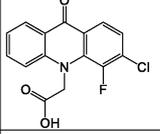
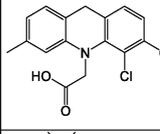
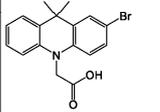
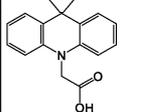
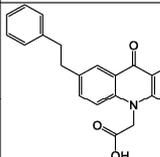
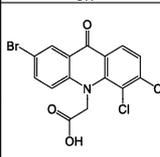
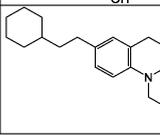
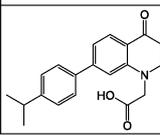
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 5  |    | 6  |    |
| 7  |    | 8  |    |
| 9  |    | 10 |    |
| 11 |    | 12 |    |
| 13 |    | 14 |    |
| 15 |    | 16 |    |
| 17 |   | 18 |   |
| 19 |  | 20 |  |

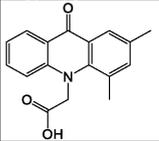
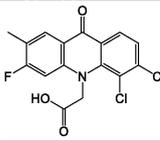
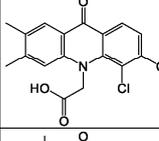
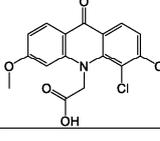
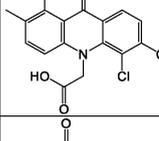
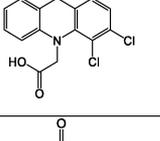
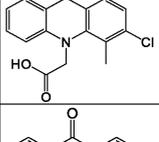
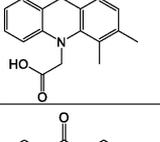
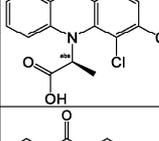
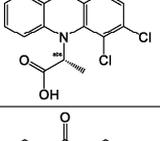
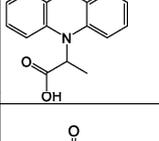
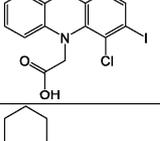
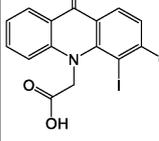
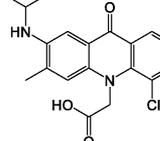
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 21 |    | 22 |    |
| 23 |    | 24 |    |
| 25 |    | 26 |    |
| 27 |    | 28 |    |
| 29 |    | 30 |    |
| 31 |    | 32 |    |
| 33 |  | 34 |  |

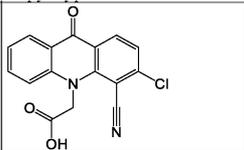
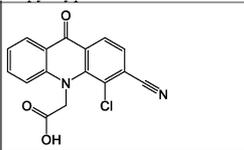
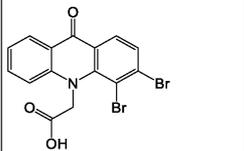
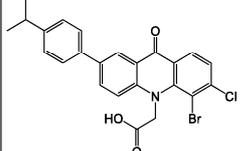
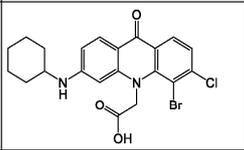
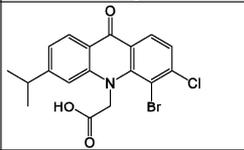
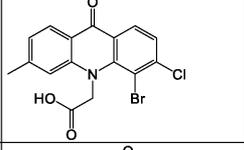
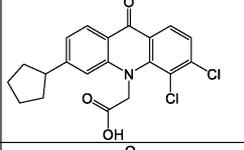
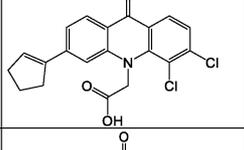
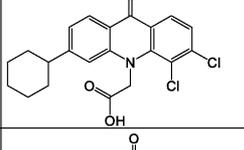
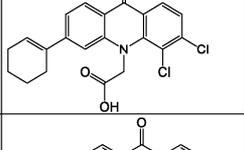
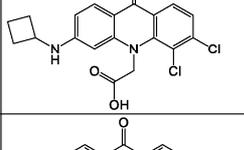
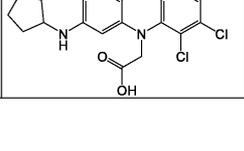
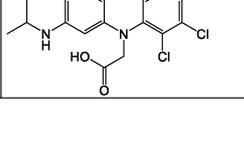
|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  |    |  |
| 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  |
| 48 |  | 49 |  |

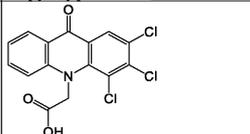
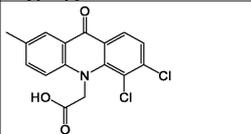
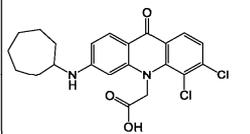
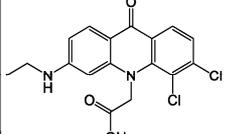
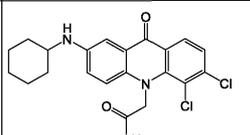
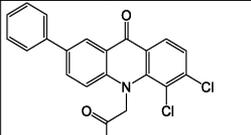
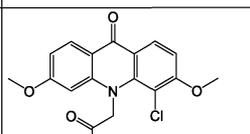
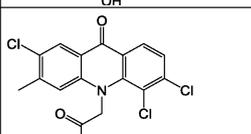
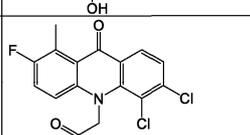
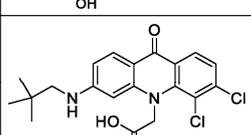
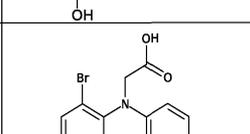
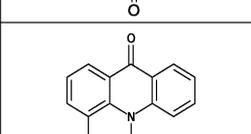
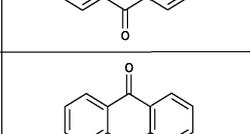
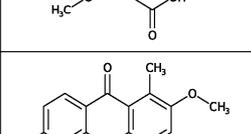
|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 50 |  | 51 |  |
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  | 55 |  |
| 56 |  | 57 |  |
| 58 |  | 59 |  |
| 60 |  | 61 |  |
| 62 |  | 63 |  |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 64 |  | 65 |  |
| 66 |  | 67 |  |
| 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  |
| 72 |  | 73 |  |
| 74 |  | 75 |  |
| 76 |  | 77 |  |

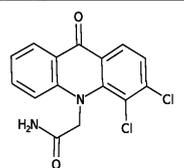
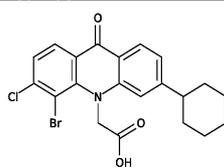
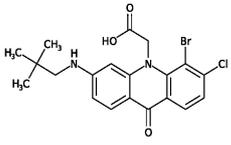
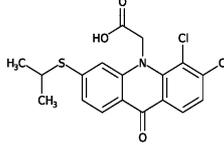
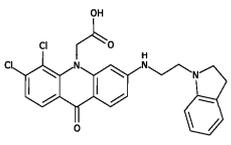
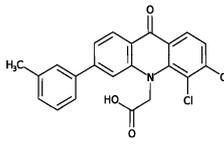
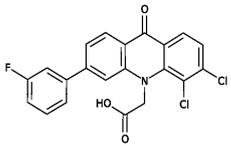
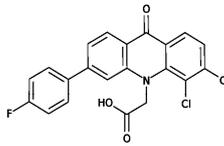
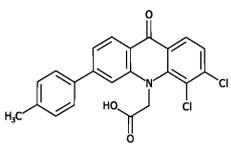
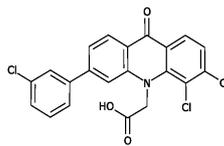
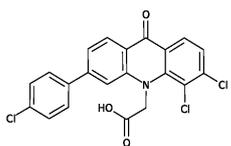
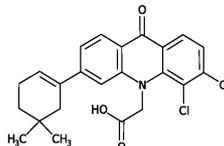
|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
| 78 |    | 79 |    |
| 80 |    | 81 |    |
| 82 |    | 83 |    |
| 84 |    | 85 |    |
| 86 |    | 87 |    |
| 88 |   | 89 |   |
| 90 |  | 91 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 92  |    | 93  |    |
| 94  |    | 95  |    |
| 96  |    | 97  |    |
| 98  |    | 99  |    |
| 100 |    | 101 |    |
| 102 |   | 103 |   |
| 104 |  | 105 |  |

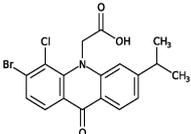
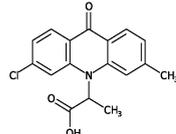
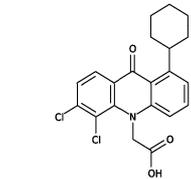
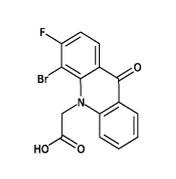
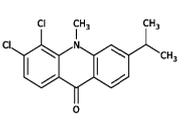
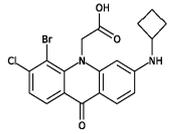
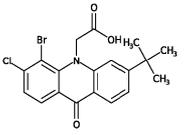
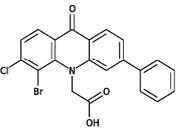
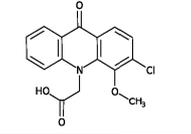
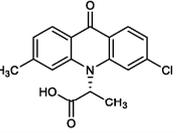
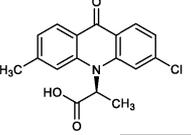
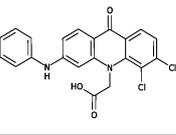
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 106 |    | 107 |    |
| 108 |    | 109 |    |
| 110 |    | 111 |    |
| 112 |    | 113 |    |
| 114 |    | 115 |    |
| 116 |   | 117 |   |
| 118 |  | 119 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 120 |    | 121 |    |
| 122 |    | 123 |    |
| 124 |    | 125 |    |
| 126 |    | 127 |    |
| 128 |    | 129 |    |
| 130 |   | 131 |   |
| 132 |  | 133 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 134 |  | 135 |  |
| 136 |  | 137 |  |
| 138 |  | 139 |  |
| 140 |  | 141 |  |
| 142 |  | 143 |  |
| 144 |  | 145 |  |

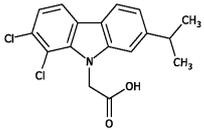
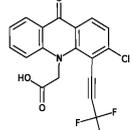
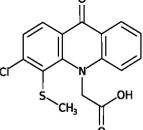
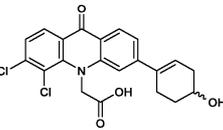
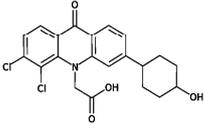
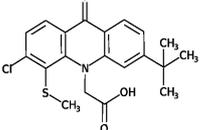
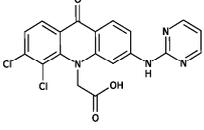
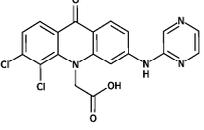
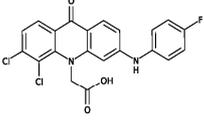
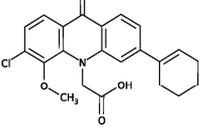
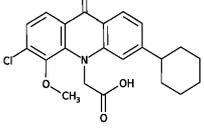
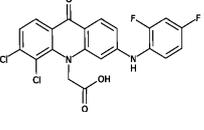
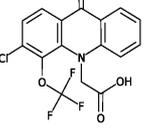
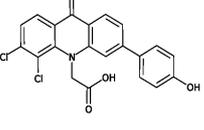
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 146 |    | 147 |    |
| 148 |    | 149 |    |
| 150 |    | 151 |    |
| 152 |    | 153 |    |
| 154 |   | 155 |   |
| 156 |  | 157 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 158 |  | 159 |  |
| 160 |  | 161 |  |
| 162 |  | 163 |  |
| 164 |  | 165 |  |
| 166 |  | 167 |  |
| 168 |  | 169 |  |

|     |  |     |   |
|-----|--|-----|---|
| 170 |   | 171 |   |
| 172 |   | 173 |   |
| 174 |   | 175 |   |
| 176 |   | 177 |   |
| 178 |   | 179 |   |
| 180 |  | 181 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 182 |  | 183 |  |
| 184 |  | 185 |  |
| 186 |  | 187 |  |
| 188 |  | 189 |  |
| 190 |  | 191 |  |
| 192 |  | 193 |  |
| 194 |  | 195 |  |

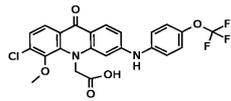
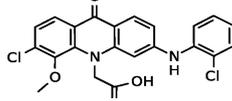
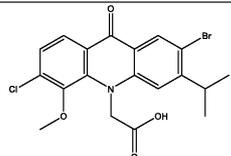
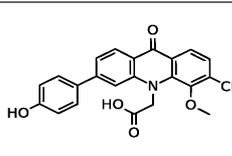
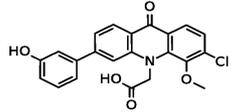
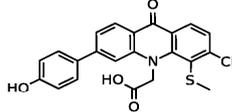
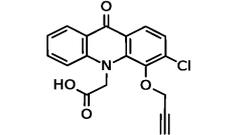
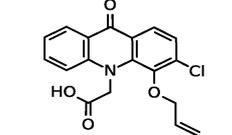
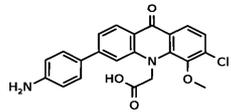
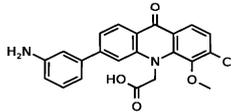
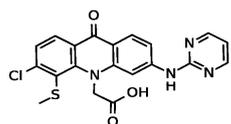
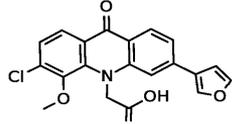
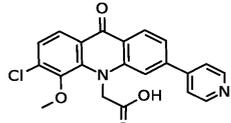
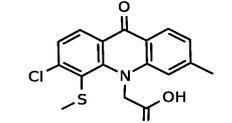
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 196 |  | 197 |  |
| 198 |  | 199 |  |
| 200 |  | 201 |  |
| 202 |  | 203 |  |
| 204 |  | 205 |  |
| 206 |  | 207 |  |
| 208 |  | 209 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 210 |    | 211 |    |
| 212 |    | 213 |    |
| 214 |    | 215 |    |
| 216 |    | 217 |    |
| 218 |    | 219 |    |
| 220 |  | 221 |  |
| 222 |  | 223 |  |

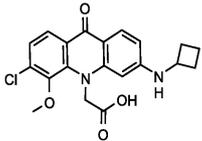
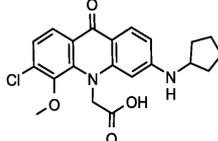
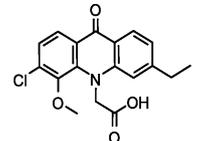
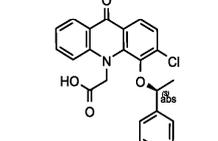
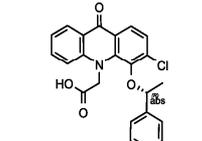
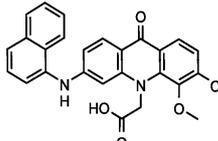
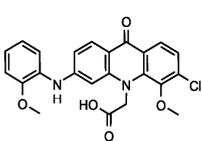
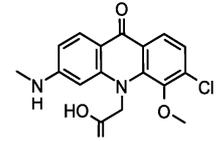
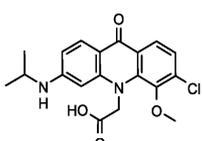
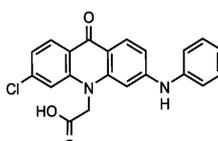
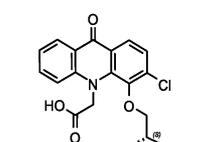
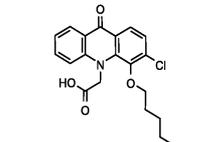
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 224 |  | 225 |  |
| 226 |  | 227 |  |
| 228 |  | 229 |  |
| 230 |  | 231 |  |
| 232 |  | 233 |  |
| 234 |  | 235 |  |
| 236 |  | 237 |  |

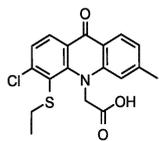
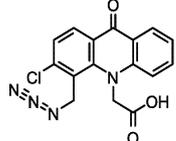
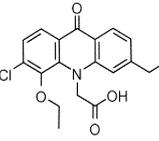
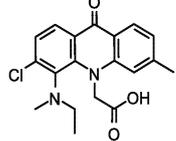
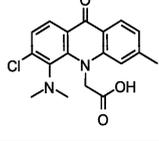
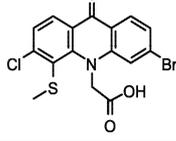
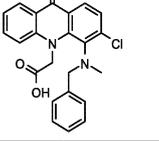
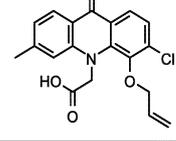
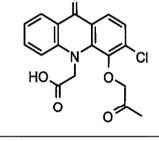
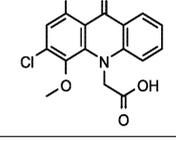
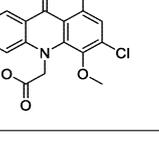
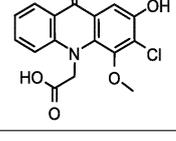
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 238 |  | 239 |  |
| 240 |  | 241 |  |
| 242 |  | 243 |  |
| 244 |  | 245 |  |
| 246 |  | 247 |  |
| 248 |  | 249 |  |
| 250 |  | 251 |  |

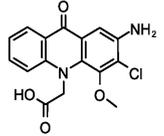
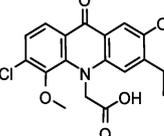
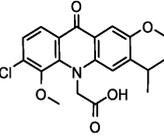
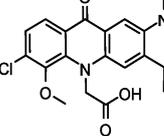
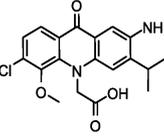
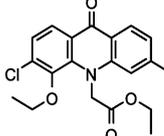
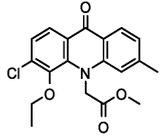
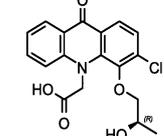
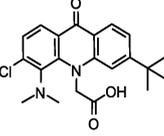
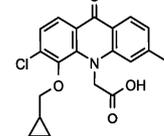
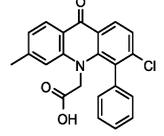
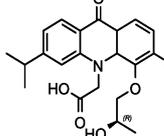
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 252 |  | 253 |  |
| 254 |  | 255 |  |
| 256 |  | 257 |  |
| 258 |  | 259 |  |
| 260 |  | 261 |  |
| 262 |  | 263 |  |
| 264 |  | 265 |  |

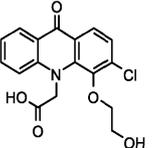
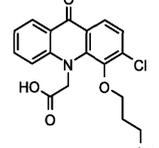
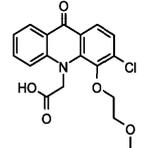
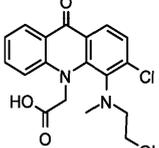
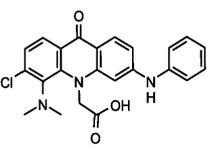
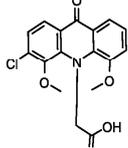
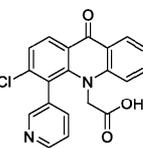
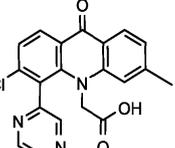
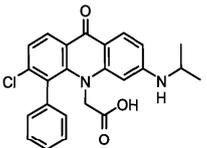
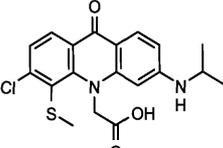
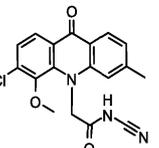
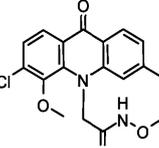
|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 266 |    | 267 |    |
| 268 |    | 269 |    |
| 270 |    | 271 |    |
| 272 |    | 273 |    |
| 274 |    | 275 |    |
| 276 |   | 277 |   |
| 278 |  | 279 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 280 |  | 281 |  |
| 282 |  | 283 |  |
| 284 |  | 285 |  |
| 286 |  | 287 |  |
| 288 |  | 289 |  |
| 290 |  | 291 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 292 |    | 293 |    |
| 294 |    | 295 |    |
| 296 |    | 297 |    |
| 298 |    | 299 |    |
| 300 |   | 301 |   |
| 302 |  | 303 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 304 |    | 305 |    |
| 306 |    | 307 |    |
| 308 |    | 309 |    |
| 310 |    | 311 |    |
| 312 |   | 313 |   |
| 314 |  | 315 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 316 |    | 317 |    |
| 318 |    | 319 |    |
| 320 |    | 321 |    |
| 322 |    | 323 |    |
| 324 |   | 325 |   |
| 326 |  | 327 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 328 |    | 329 |    |
| 330 |    | 331 |    |
| 332 |    | 333 |    |
| 334 |    | 335 |    |
| 336 |   | 337 |   |
| 338 |  | 339 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 340 |  | 341 |  |
| 342 |  | 343 |  |
| 344 |  | 345 |  |
| 346 |  | 347 |  |
| 348 |  | 349 |  |
| 350 |  | 351 |  |
| 352 |  | 353 |  |

Некоторые из вышеуказанных соединений могут содержать один или несколько центров асимметрии, и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например, стереоизомерах и/или диастереомерах. Соответственно, соединения по настоящей заявке могут быть в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера, или могут быть в форме смеси стереоизомеров. Согласно одному варианту осуществления соединения настоящей заявки являются энантиомерно чистыми соединениями. Согласно другому варианту осуществления представлены смеси стереоизомеров или диастереомеров.

Другой аспект относится к изотопно меченому соединению любой из формул, изображенных ниже. Такие соединения содержат один или несколько изотопных атомов, которые могут быть или могут не быть радиоактивными (например,  $^3\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ ), введенных в соединение. Такие соединения применимы для исследований метаболизма лекарственных средств и диагностики, а также для терапевтических применений.

Эффективность также может быть определена с помощью значения  $\text{IC}_{50}$ . Соединение с более низким значением  $\text{IC}_{50}$ , как определяют при практически подобных условиях, является более эффективным по отношению к соединению с более высоким значением  $\text{IC}_{50}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления практически подобные условия предусматривают определение уровня связывания известного лиганда STING с белком STING, *in vitro* или *in vivo*, в присутствии соединения в соответствии с настоящей заявкой.

Согласно одному варианту осуществления соединения в соответствии с настоящей заявкой применимы в качестве терапевтических средств и, таким образом, могут быть применимы в лечении заболевания, вызванного экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активности и/или функции STING) или связанного с таковыми, или заболевания, связанного с одним или несколькими из внутриклеточных путей, в которые вовлекается STING (например, регуляция опосредованной внутриклеточной ДНК активации интерферона I типа), таких как описываемые в настоящем документе.

"Селективный модулятор STING" может быть идентифицирован, например, путем сравнения способности соединения модулировать экспрессию/активность/функцию STING с его способностью модулировать другие белки или белок STING от других видов. Согласно некоторым вариантам осуществления селективность может быть идентифицирована путем измерения EC<sub>50</sub> или IC<sub>50</sub> соединений. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения в соответствии с настоящей заявкой являются "селективными модуляторами STING человека".

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения в соответствии с настоящей заявкой являются модуляторами STING (например, селективными модуляторами STING человека), которые демонстрируют по меньшей мере 2-кратную, 3-кратную, 5-кратную, 10-кратную, 25-кратную, 50-кратную или 100-кратную селективность по сравнению с другими белками или белком STING от других видов (например, не являющегося человеком животного, такого как мышь). Согласно различным вариантам осуществления соединения в соответствии с настоящей заявкой демонстрируют 1000-кратную селективность по сравнению с другими белками или белком STING от других видов.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой определяют в настоящем документе по их химическим структурам и/или химическим наименованиям. Если соединение называют согласно и химической структуре, и химическому наименованию, а химическая структура и химическое наименование противоречат друг другу, то химическая структура является определяющей при идентификации соединения.

Включение перечня химических групп в какое-либо определение переменной в настоящем документе включает в себя определения этой переменной как любой отдельной группы или комбинации перечисленных групп. Включение варианта осуществления для переменной в настоящем документе предусматривает этот вариант осуществления в качестве любого отдельного варианта осуществления или в комбинации с любыми другими вариантами осуществления или их частями.

Согласно другому аспекту настоящая заявка относится к способу синтеза соединения, раскрываемого в настоящем документе. Синтез соединений в соответствии с настоящей заявкой может быть определен в настоящем документе и в приведенных ниже примерах. Другие варианты осуществления относятся к способу получения соединения любой из формул в настоящем документе с использованием любой из реакций или комбинации реакций, описываемых в настоящем документе. Способ может предусматривать применение одного или нескольких промежуточных соединений или химических реагентов, описываемых в настоящем документе.

Настоящая заявка также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящей заявкой, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект настоящей заявки относится к набору, содержащему соединение в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир, или фармацевтическую композицию в соответствии с настоящей заявкой. Согласно другому аспекту настоящая заявка относится к набору, содержащему соединение, способное модулировать активность STING, выбранное из одного или нескольких соединений, раскрываемых в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, необязательно в комбинации со вторым средством, и инструкции по применению.

Другой аспект настоящей заявки относится к соединению в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой для применения в изготовлении медикамента для модуляции (например, ингибирования или стимулирования) белка STING, для лечения или предупреждения заболевания, при этом заболевание вызвано экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активности и/или функции STING) или связано с таковыми, или для лечения или предупреждения заболевания, связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING (например, нарушения регуляции опосредованной внутриклеточной dsDNA активации интерферона I типа).

Другой аспект настоящей заявки относится к применению соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой в изготовлении медикамента для модуляции (например, ингибирования или стимулирования) белка STING, для лечения или предупреждения заболевания, при этом заболевание вызвано экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активности и/или функции STING) или связано с таковыми, или для лечения или предупреждения заболевания, связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING (например, нарушения регуляции опосредованной внутриклеточной dsDNA активации интерферона I типа).

Другой аспект настоящей заявки относится к соединению в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой для применения в модуляции (например, ингибировании или стимулировании) белка STING для лечения или предупреждения заболевания, при этом заболевание вызвано экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активно-

сти и/или функции STING) или связано с таковыми, или для лечения или предупреждения заболевания, связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING (например, нарушения регуляции опосредованной внутриклеточной dsDNA активации интерферона I типа).

Другой аспект настоящей заявки относится к применению соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой, в модуляции (например, ингибировании или стимулировании) белка STING для лечения или предупреждения заболевания, при этом заболевание вызвано экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активности и/или функции STING) или связано с таковыми, или для лечения или предупреждения заболевания, связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING (например, нарушения регуляции опосредованной внутриклеточной dsDNA активации интерферона I типа).

#### Способ синтеза соединений

Соединения по настоящей заявке могут быть получены различными способами с применением коммерчески доступных исходных веществ, соединений, известных из литературы, или из легко полученных промежуточных соединений с применением стандартных способов синтеза и методик, или известных специалистам настоящей области техники, или которые будут очевидны специалисту настоящей области техники в свете изучений в настоящем изобретении. Стандартные способы синтеза и методики для получения органических молекул, и превращения и манипуляции с функциональными группами могут быть получены из релевантной научной литературы или из стандартных руководств в области. Хотя это не ограничивается одним или несколькими источниками, классические тексты, такие как Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001 и Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, включенные путем ссылки в настоящее изобретение, являются применимыми и признанными справочниками органического синтеза, известными специалистам настоящей области техники. Следующие описания способов синтеза разработаны для иллюстрирования, но не ограничения, общих методик для получения соединений по настоящей заявке. Процессы обычно обеспечивают требуемое конечное соединение приблизительно или возле конца общего процесса, хотя в некоторых случаях может быть желательным дополнительно превращать соединение в его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или пролекарство. Подходящие пути синтеза изображены на схемах ниже.

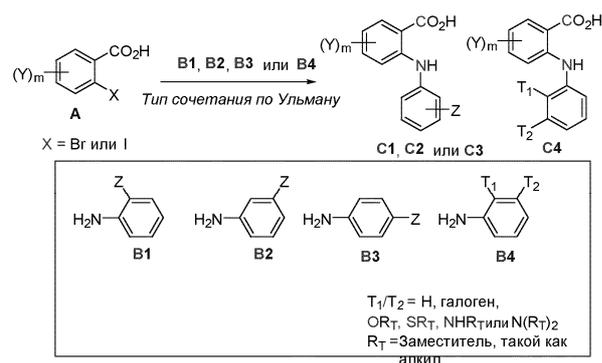
Специалистам настоящей области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях, раскрытых в настоящем изобретении. Соответственно, настоящая заявка включает в себя оба возможных стереоизомера (если не указано в синтезе) и включает в себя не только рацемические соединения, но и также отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение необходимо в виде простого энантиомера или диастереомера, оно может быть получено стереоспецифическим синтезом или расщеплением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Расщепление конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может вызывать любой подходящий способ, известный из области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Соединения по настоящей заявке могут быть получены многими путями, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. В качестве примера соединения по настоящей заявке могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из области синтеза органической химии, или их вариациями, как отмечено специалистами настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже.

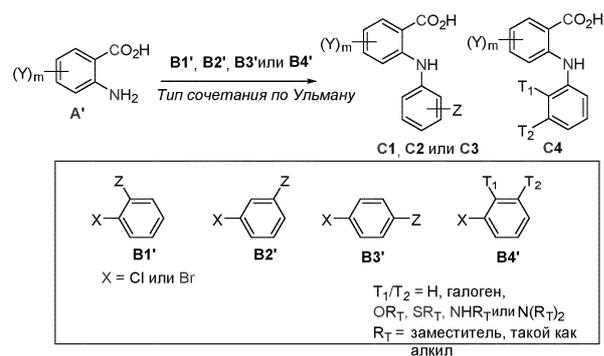
Соединения по настоящей заявке могут быть синтезированы следующими стадиями, изложенными в следующих схемах, которые включают в себя различные последовательности порядка промежуточных соединений. Исходные вещества являются или коммерчески доступными, или получены известными методиками в сообщенной литературе, или как иллюстрировано. Как показано на схемах ниже, соединения по настоящей заявке могут быть синтезированы из катализируемых переходным металлом реакций кросс-сочетания с известными соединениями. Реакции кросс-сочетания, как показано выше, могут обеспечивать соединения по настоящей заявке или промежуточные соединения, которые могут быть дополнительно гидрированы или с них сняты защитные группы с получением заданного соединения.

## Схемы 1a-1d

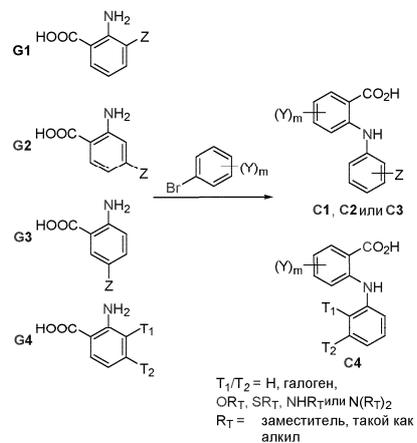
## 1a-1



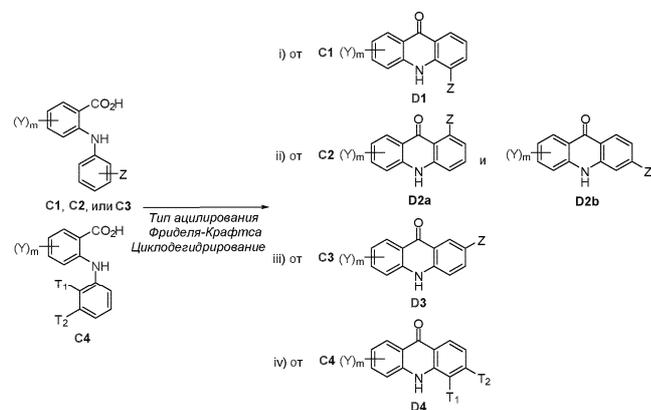
## 1a-2



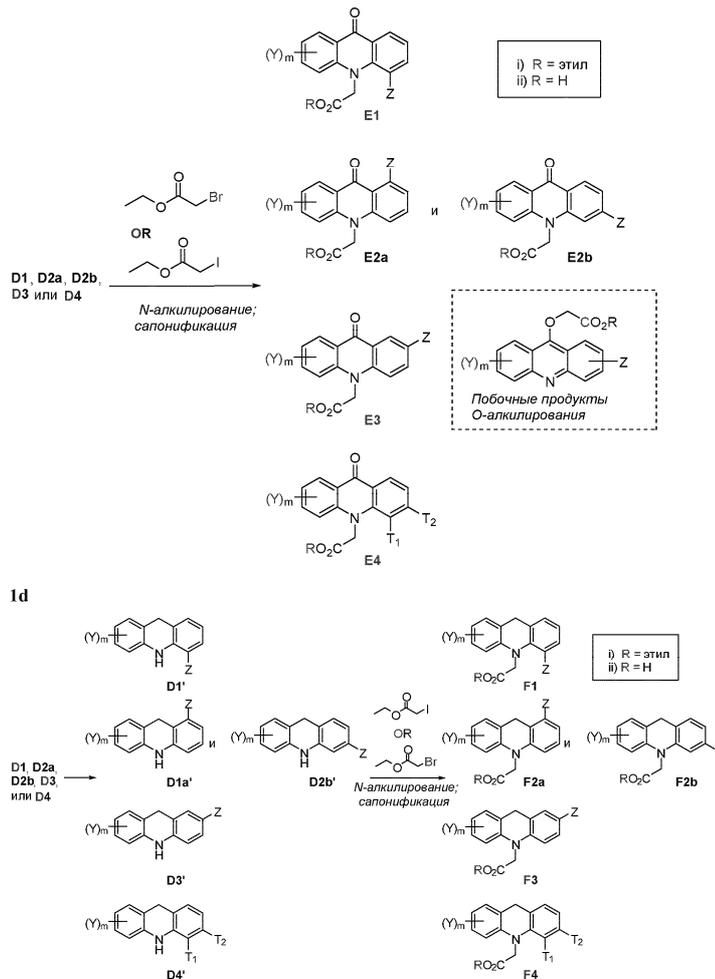
## 1a'



## 1b

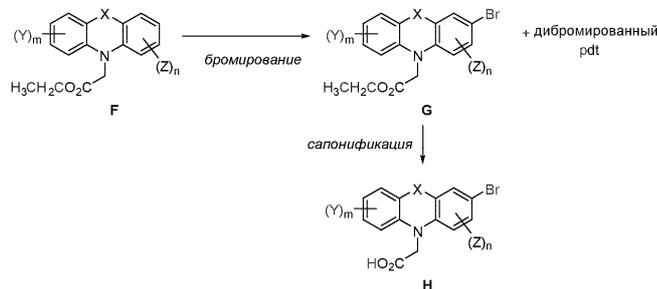


## 1c

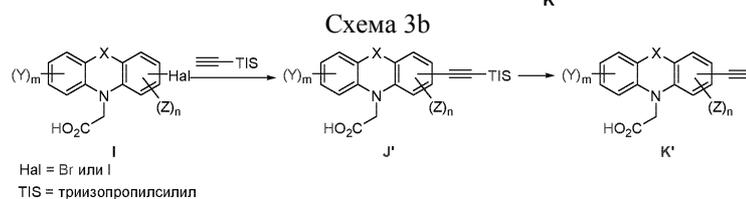
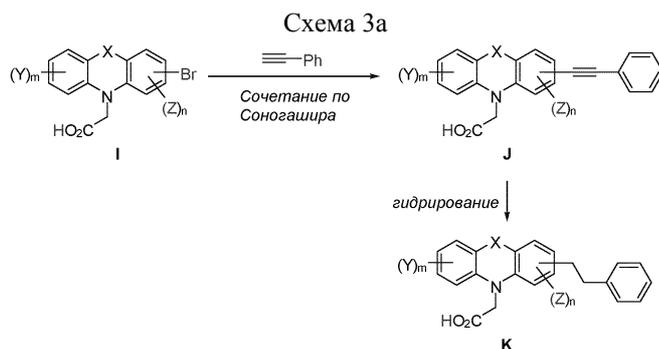


Как показано на схемах 1a-1d, катализируемым медью типом сочетания по Ульману между необходимым анилином (B1, B2, B3 или B4) и подходяще замещенной 2-бромбензойной кислотой или 2-йодбензойной кислотой (A) получали соответствующие дифениламины (C1, C2, C3 или C4) (1a-1). Альтернативно, дифениламины (C1, C2, C3 или C4) могут быть получены согласно 1a-2 или 1a'. Циклодегидрированием дифениламинов (C1, C2, C3, C4) получали замещенный 10H-акридин-9-он (D1, D2a, D2b, D3 или D4) (1b). Алкилированием 10H-акридин-9-она (D1, D2a, D2b, D3 или D4) с последующей сапонификацией получали заданные соединения (E1, E2a, E2b, E3 или E4) (1c). Альтернативно, гидрированием 10H-акридин-9-она (D1, D2a, D2b, D3 или D4) с последующей сапонификацией получали дополнительные заданные соединения (F1, F2a, F2b, F3 или F4) (1d).

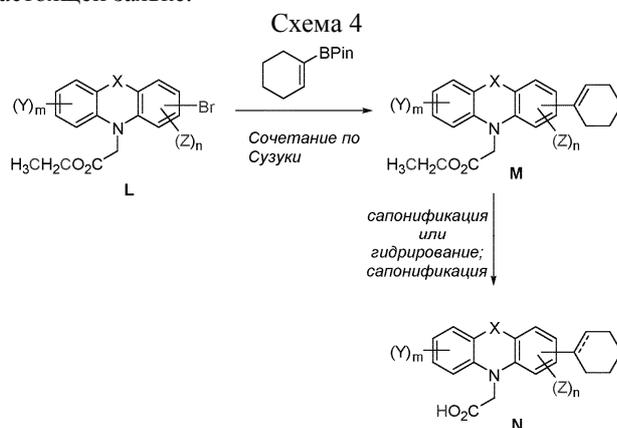
Схема 2



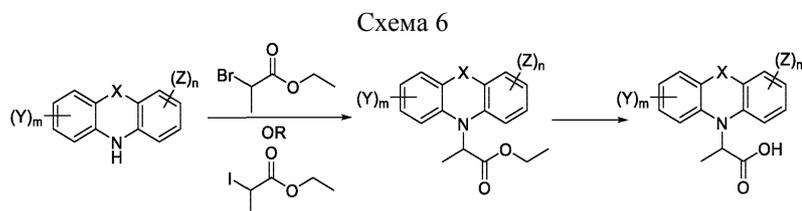
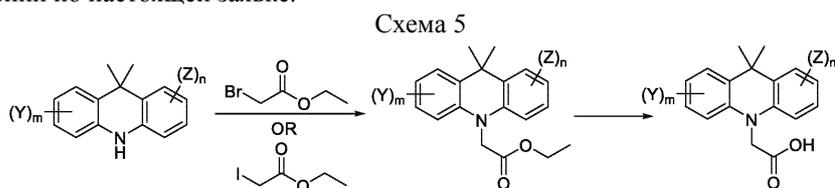
Как показано на схеме 2, соединения по настоящей заявке или их прекурсоры могут быть получены бромированием соединения F с последующей сапонификацией в методике выше.



Как показано на схемах 3а и 3b, соединения по настоящей заявке могут быть получены путем сочетания по Соногашира, продукт после которого может подвергаться гидрированию с получением дополнительных соединений по настоящей заявке.

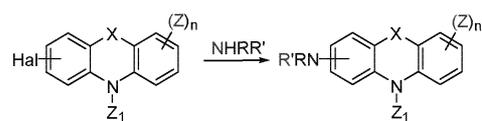


Как показано на схеме 4, соединения по настоящей заявке могут быть получены сочетанием по Сузуки, продукт которого может быть подвергнут сапонификации или гидрированию с получением дополнительных соединений по настоящей заявке.



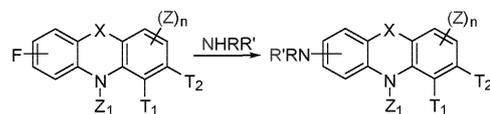
## Схемы 7а и 7b

7а



Hal = галоген

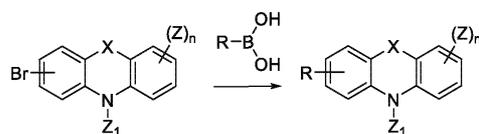
7b



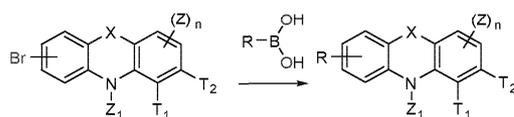
$T_1/T_2 = \text{H, галоген,}$   
 $\text{OR}_T, \text{SR}_T, \text{NHR}_T \text{ или } \text{N(R}_T)_2$   
 $\text{R}_T = \text{заместитель, такой как алкил}$

## Схемы 8а-8f

8а

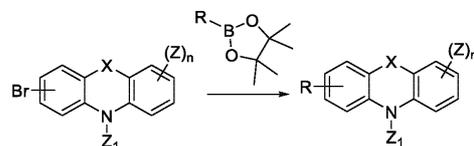


8b

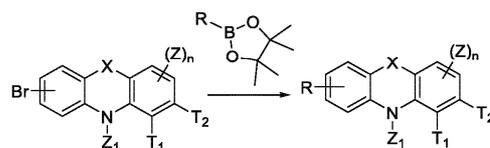


$T_1/T_2 = \text{H, галоген,}$   
 $\text{OR}_T, \text{SR}_T, \text{NHR}_T \text{ или } \text{N(R}_T)_2$   
 $\text{R}_T = \text{заместитель, такой как алкил}$

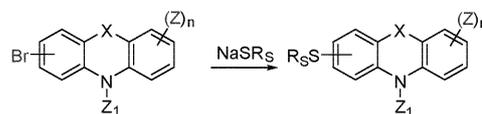
8c



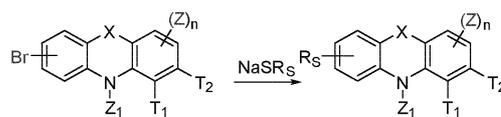
8d



8e

 $\text{R}_S = \text{заместитель, такой как алкил}$ 

8f



$\text{R}_S = \text{заместитель, такой как алкил}$   
 $T_1/T_2 = \text{H, галоген}$   
 $\text{OR}_T, \text{SR}_T, \text{NHR}_T \text{ или } \text{N(R}_T)_2$   
 $\text{R}_T = \text{заместитель, такой как алкил}$

Схема 9

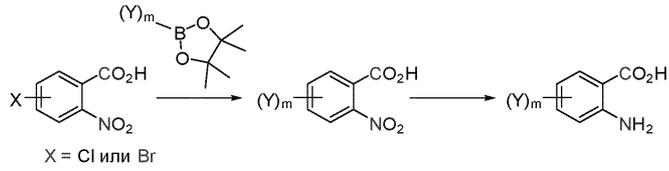


Схема 10

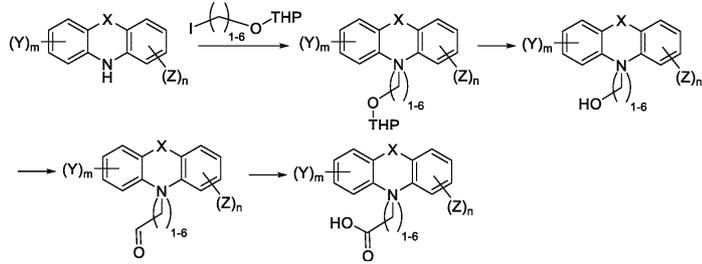


Схема 11

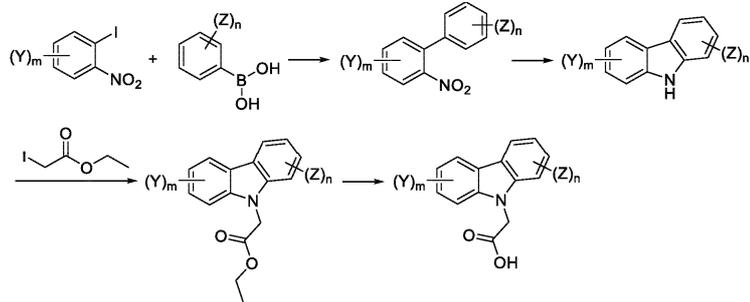


Схема 12a

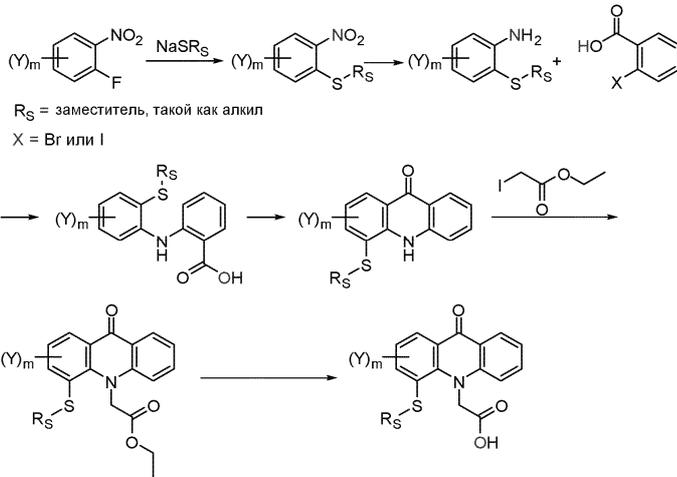


Схема 12b

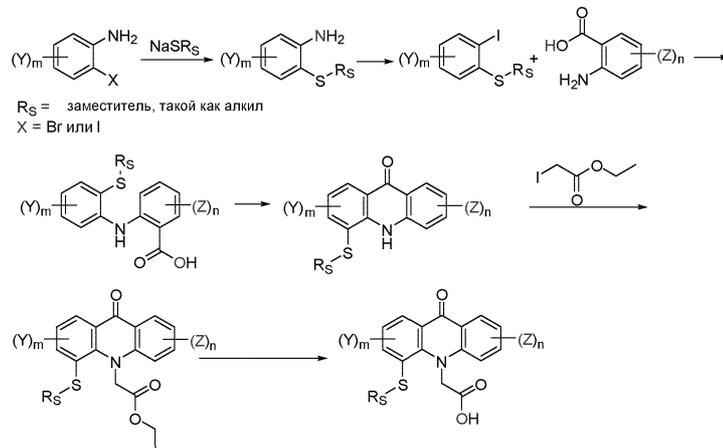


Схема 13

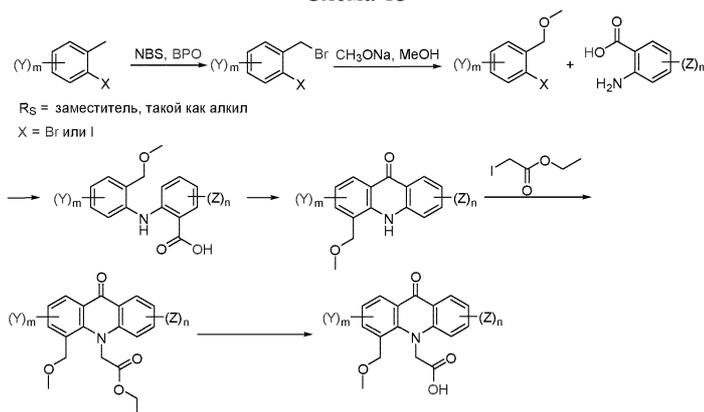
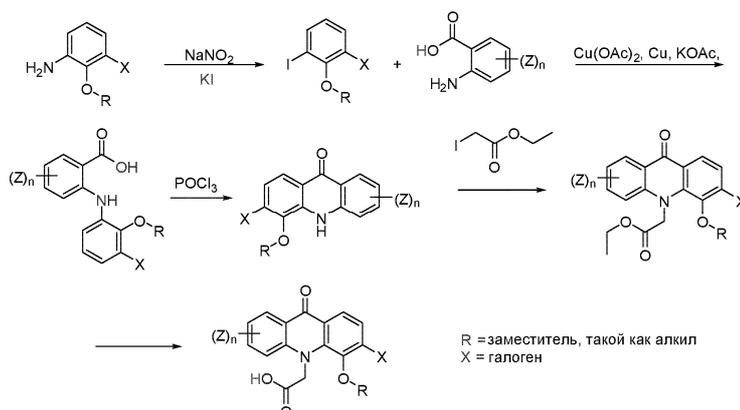


Схема 14



Дополнительные соединения по настоящей заявке могут быть получены с применением методик согласно схемам 5-14.

Соединение по настоящей заявке может быть получено в виде фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли путем осуществления взаимодействия свободной основной формы соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. Альтернативно, фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль соединения по настоящей заявке может быть получена путем осуществления взаимодействия свободной кислотной формы соединения с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием. Фармацевтически приемлемая соль может включать в себя различные противоионы, например, противоионы неорганической или органической кислоты, противоионы неорганического или органического основания или противоионы, полученные проивоионным обменом.

Кислоты и основания, применимые в способах по настоящему изобретению, являются известными из области техники. Кислотные катализаторы представляют собой любые кислотные химические соединения, которые могут быть неорганическими (например, хлороводородная, серная, азотная кислоты, трихлорид алюминия) или органическими (например, камфорсульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, уксусная кислота, трифлат иттербия) в природе. Кислоты применимы или в каталитических, или в стехиометрических количествах для облегчения химических реакций. Основания представляют собой любое основное соединение, которое может быть неорганическим (например, бикарбонат натрия, гидроксид калия) или органическим (например, триэтиламин, пиридин) в природе. Основания применимы или в каталитических, или в стехиометрических количествах для облегчения химических реакций.

Альтернативно, солевые формы соединений настоящей заявки могут быть получены с применением солей исходных веществ или промежуточных соединений. Формы свободной кислоты или свободного основания соединений настоящей заявки могут быть получены из соответствующей основно-аддитивной солевой или кислотной-аддитивной солевой формы, соответственно. Например, соединение настоящей заявки в кислотной-аддитивной солевой форме может быть превращено в соответствующее свободное основание обработкой подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и т.п.). Соединение настоящей заявки в основно-аддитивной солевой форме может быть превращено в соответствующую свободную кислоту обработкой подходящей кислотой (например, хлороводородной кислотой и т.п.).

Соединения по настоящей заявке, которые содержат атомы азота, могут быть превращены в N-оксиды обработкой окислителем (например, 3-хлорпероксибензойной кислотой (мета-CPBA) и/или пе-

роксидами водорода) с получением других соединений по настоящей заявке. Таким образом, все показанные и заявленные азотсодержащие соединения рассматривали, если позволяет валентность и структура, как включающие в себя оба соединения, как показано, и их N-оксидное производное (которое может быть обозначено как N→O или N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>). Более того, в других случаях атомы азота в соединениях по настоящей заявке могут быть превращены в N-гидрокси или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены окислением исходного амина окислителем, таким как мета-CPBA. Все показанные и заявленные азотсодержащие соединения также рассматривали, если позволяет валентность и структура, как охватывающие и соединение, как показано, и его N-гидрокси (т.е., N-OH) и N-алкокси (т.е., N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

Пролекарства соединений настоящей заявки могут быть получены способами, известными специалистам настоящей области техники (например, для дополнительных подробностей см. Saulnier et al., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Например, соответствующие пролекарства могут быть получены путем осуществления взаимодействия не дериватизированного соединения по настоящей заявке с подходящим карбамилирующим средством (например, 1,1-ацилоксиалкилкарбанохлоридатом, пара-нитрофенилкарбонатом или т.п.). Особым образом, центральный N-уксуснонитрофенильный фрагмент и другие аналогичные группы карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению могут быть модифицированы методиками, известными из области техники, для получения эффективных пролекарств настоящего изобретения.

Защищенные производные соединений настоящей заявки могут быть получены способами, известными специалистам настоящей области техники. Подробное описание методик, применимых для образования защитных групп и их удаления, может быть обнаружено в T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Соединения по настоящей заявке могут быть удобно получены или образованы в течение способа по настоящей заявке в виде сольватов (например, гидратов). Гидраты соединений по настоящей заявке могут быть традиционно получены перекристаллизацией из смеси водный/органический растворитель с применением органических растворителей, таких как диоксин, тетрагидрофуран или метанол.

Оптические изомеры могут быть получены из их соответствующих оптически активных прекурсоров способами, описанными в настоящем изобретении, или расщеплением рацемических смесей. Расщепление может быть проведено в присутствии расщепляющего средства, методом хроматографии или повторяемой кристаллизацией или некоторой комбинацией таких методик, которые известны специалистам настоящей области техники. Дополнительные подробности относительно расщеплений могут быть обнаружены в Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981).

Синтезированные соединения могут быть отделены от реакционной смеси и дополнительно очищены способом, таким как колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография или перекристаллизация. Как может быть отмечено специалистом настоящей области техники, дополнительные способы синтеза соединений формул в настоящем изобретении будут очевидны специалистам настоящей области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в чередующейся последовательности или порядке с получением требуемых соединений. Кроме того, растворители, значения температуры, длительность реакций и т.п., обозначенные в настоящем описании, представлены только в иллюстративных целях и специалисту настоящей области техники будет понятно, что варианты реакционных условий могут давать требуемые макроциклические продукты с мостиковыми связями по настоящей заявке. Трансформации химии синтеза и методики с защитной группой (введение и снятие защитных групп), применимые при синтезе соединений, описанных в настоящем изобретении, известны из области техники и включают в себя, например, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), и их последующих изданиях.

Соединения по настоящей заявке могут быть модифицированы добавлением различных функциональных групп различными способами синтеза, изложенными в настоящем описании, для усиления селективных биологических свойств. Такие модификации являются известными из области техники и включают в себя такие модификации, которые усиливают биологическую проницаемость в представленную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), усиливают пероральную доступность, усиливают растворимость, чтобы позволить введение при помощи инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость экскреции.

#### **Биологические анализы**

Биологические активности соединений в соответствии с настоящей заявкой могут быть измерены с помощью различных биохимических или клеточных анализов, известных рядовому специалисту в данной области. Неограничивающие примеры биохимических и клеточных анализов перечислены в настоящем документе ниже.

### **Конкурентный анализ дозозависимого эффекта белка SWATFP**

Подтвержденный лиганд STING, такой как c-di-GMP, который метят регистрируемым сигналом (например, флуоресцентным сигналом, таким как флуоресцеин), смешивают со STING-CTD (например, мышинным STING-CTD или человеческим STING-CTD) с присутствием или без присутствия соединения в соответствии с настоящей заявкой. Измеряют изменения в регистрируемом сигнале (например, с помощью флуоресцентной анизотропии) для определения связывания соединения со STING-CTD.

#### **Фармацевтические композиции**

Согласно другому аспекту представлена фармацевтическая композиция. Фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть введены в виде фармацевтических композиций любым удобным путем, в частности, энтерально, например перорально, например, в форме таблеток или капсул, или парентерально, например в форме инъекционных растворов или суспензий, или местным путем, например в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в назальной форме, или в форме суппозитория.

Фармацевтические композиции, включающие в себя соединение в соответствии с настоящей заявкой в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, связанное по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть изготовлены традиционным путем способами смешивания, гранулирования или покрытия. Например, пероральные композиции могут представлять собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином; б) смазывающими средствами, например, диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также с) связующими средствами, например, силикатом алюминия магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости д) разрыхлителями, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или е) абсорбентами, пигментами, ароматизаторами и подсластителями. Инъекционные композиции могут представлять собой водные изотонические растворы или суспензии, а суппозитории могут быть получены из жировых эмульсий или суспензий. Композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизирующие, увлажняющие или эмульгирующие средства, промоторы растворов, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Подходящие составы для чрескожных применений включают в себя эффективное количество соединения в соответствии с настоящей заявкой с носителем. Носитель может включать в себя абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители для обеспечения прохождения через кожу реципиента. Например, устройство для чрескожной доставки могут иметь форму бандажа, содержащего элемент подложки, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно контролирующей скоростью барьер для доставки соединения в кожу реципиента при контролируемой и предварительно заданной скорости за пролонгированный период времени и средство для закрепления устройства на коже. Также могут быть использованы матричные чрескожные составы. Подходящие составы для местного нанесения, например, на кожу и глаза, предпочтительно представляют собой водные растворы, мази, кремы или гели, хорошо известные в уровне техники. Они могут содержать солибулизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность средства, буферы и консерванты.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящей заявкой содержат терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящей заявкой, составленное вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает нетоксический, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материала или технологическую добавку любого типа. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями включают в себя без ограничения ионообменные средства, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия, смеси неполного глицерида и насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтиленполиоксипропилена, шерстяной жир, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные средства, такие как масло какао и воски для суппозитория, масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этил-

лаурат, агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду, изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и забуференные фосфатом растворы, а также другие нетоксические совместимые смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, высвобождающие средства, покрывающие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции в соответствии с мнением составителя.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интракостерально, внутривагинально, внутривагинально, местным путем (с помощью порошков, мазей или капель), буккально или в виде перорального или назального аэрозоля.

Жидкие дозированные формы для перорального введения могут включать в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активных соединений жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солиобилизирующие средства, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать в себя вспомогательные вещества, такие как увлажняющие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. К приемлемым средам-носителям и растворителям, которые могут быть использованы, относятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении инъекционного препарата используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Для пролонгирования эффекта лекарственного средства зачастую желательно замедлять абсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции лекарственного средства в таком случае зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченную абсорбцию парентерально вводимой лекарственной формы достигают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединений в соответствии с настоящей заявкой с подходящими нераздражающими вспомогательными средствами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, тают в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных средств как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Активные соединения также могут иметь микроинкапсулированную форму с одним или несколькими вспомогательными средствами, отмеченными выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия контролируемого высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтического составления. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также могут содержать в обычной практике дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, таблетлирующие смазывающие средства и другие таблетлирующие добавки, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные средства.

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения в соответствии с настоящей заявкой включают в себя мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, аэрозоли, ингаляторные препараты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и какими-либо необходимыми консервантами или буферами, кото-

рые могут потребоваться. Офтальмологический состав, глазные капли, глазные мази, порошки и растворы также попадают в объем настоящей заявки.

Мази, пасты, кремы и гели кроме активного соединения в соответствии с настоящей заявкой могут содержать вспомогательные средства, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и аэрозоли кроме активного соединения в соответствии с настоящей заявкой могут содержать вспомогательные средства, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Аэрозоли могут дополнительно содержать стандартные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды.

Чрескожные пластыри обладают дополнительным преимуществом, заключающимся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для усиления переноса соединения сквозь кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения контролирующей скоростью мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть изначально установлено в анализах клеточных культур, например, неопластических клеток, или на животных моделях, обычно крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животная модель также может быть использована для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Затем такая информация может быть использована для определения применимых доз и путей введения для людей. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, ED<sub>50</sub> (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD<sub>50</sub> (доза, летальная для 50% популяции). Отношение доз с токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и его можно выразить как отношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Фармацевтические композиции, которые демонстрируют большие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Дозировка может варьировать в этом диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности больного и пути введения.

Дозировку и введение подбирают так, чтобы обеспечить достаточные содержания активного(ых) средства(средств) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают в себя тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу и пол субъекта, рацион, время и частоту введения, комбинацию(ии) лекарственных средств, чувствительность реакции и переносимость терапии/отвечаемость на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 суток, каждую неделю или один раз каждые две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости выведения конкретного состава.

Количество активного ингредиента (например, состава раскрываемого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и варьирует в зависимости от конкретного применяемого лечения. Специалисту в данной области будет понятно, что иногда необходимо вносить рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния больного. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предусматривается множество путей, в том числе пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, внутриплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения в соответствии с настоящей заявкой включают в себя порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. Согласно одному варианту осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения в соответствии с настоящей заявкой, могут быть изготовлены общеизвестным способом, например, с помощью общепринятых процессов смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания, эмульгирования, капсулирования, захвата или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть составлены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих в себя вспомогательные средства и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Конечно, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

Методики для составления и введения раскрываемых соединений в соответствии с настоящей заявкой можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). Согласно варианту осуществления соединения, описываемые в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают в себя инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или

органические растворы. Соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемого дозированного количества в диапазоне, описываемом в настоящем документе.

### Способы применения

Согласно одному аспекту настоящая заявка относится к способу модуляции (например, ингибирования или стимулирования) белка STING. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой.

Согласно некоторым вариантам осуществления модуляцию активности белка STING измеряют с помощью IC<sub>50</sub>. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляцию активность белка STING измеряют с помощью EC<sub>50</sub>.

Соединение в соответствии с настоящей заявкой (например, соединение любой из формул, описываемых в настоящем документе, или выбранное из любых соединений, описываемых в настоящем документе) способно лечить или предупреждать заболевание, при этом заболевание вызвано экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активности и/или функции STING) или связано с таковыми, или заболевание связано с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING (например, нарушение регуляции опосредованной внутриклеточной dsDNA активации интерферона I типа).

Согласно одному аспекту настоящая заявка относится к способу лечения или предупреждения заболевания, при этом заболевание вызвано экспрессией, активностью и/или функцией STING (например, нарушением регуляции экспрессии, активности и/или функции STING) или связано с таковыми. Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой. Согласно одному аспекту заболевание представляет собой опосредованное STING нарушение.

Согласно одному аспекту настоящая заявка относится к способу лечения или предупреждения заболевания, связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING (например, нарушения регуляции опосредованной внутриклеточной dsDNA активации интерферона I типа). Способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой.

Согласно одному варианту осуществления настоящая заявка относится к способу лечения или предупреждения любого из заболеваний, нарушений и состояний, описываемых в настоящем документе, при этом субъект представляет собой человека. Согласно одному варианту осуществления настоящая заявка относится к способу лечения. Согласно одному варианту осуществления настоящая заявка относится к способу предупреждения.

В качестве модуляторов белка STING соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой являются особенно применимыми для лечения или облегчения тяжести заболевания, состояния или нарушения, при этом белок STING или один или несколько из внутриклеточных путей, в который вовлечен STING, наблюдаются при заболевании, состоянии или нарушении. Согласно одному варианту осуществления настоящая заявка относится к способу лечения или облегчения тяжести заболевания, состояния или нарушения с помощью соединений, которые модулируют связывание неканонического циклического динуклеотида (CDN), такого как 2'3'cGAMP, с белком STING. Согласно одному варианту осуществления настоящая заявка относится к способу лечения или облегчения тяжести заболевания, состояния или нарушения с помощью соединений, которые модулируют синтез интерферона I типа и/или ответа IFN I типа.

Согласно одному аспекту настоящая заявка также относится к способу лечения или предупреждения клеточных пролиферативных нарушений, таких как гиперплазии, дисплазии или предраковые поражения. Дисплазия является наиболее ранней формой предракового поражения, распознаваемой патологом в биоптате. Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть введены с целью предупреждения продолжения распространения гиперплазии, дисплазии или предраковых поражений или превращения их в раковые. Примеры предраковых поражений могут встречаться в коже, ткани пищевода, молочной железе и интраэпителиальной ткани шейки матки.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение включает в себя без ограничения иммунные нарушения, аутоиммунитет, клеточное пролиферативное заболевание или нарушение, злокачественную опухоль, воспаление, хахексию, нейродегенеративные заболевания или нарушения, неврологические заболевания или нарушения, сердечную дисфункцию, трансплантацию или инфекцию (например, вирусную, бактериальную и/или грибковую инфекцию или инфекцию, вызванную другим микроорганизмом).

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение представляет собой клеточ-

ное пролиферативное заболевание или нарушение.

Используемый в настоящем документе термин "клеточное пролиферативное нарушение" относится к состояниям, при которых нерегулируемый или аномальный рост клеток, или и тот, и другой могут привести к развитию нежелательного состояния или заболевания, которое может быть или может не быть злокачественным. Иллюстративные клеточные пролиферативные заболевания или нарушения охватывают ряд состояний, при которых деление клеток дерегулируется. Иллюстративные клеточное пролиферативное нарушение включает в себя без ограничения новообразования, доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, предраковые состояния, опухоли *in situ*, инкапсулированные опухоли, метастатические опухоли, жидкие опухоли, солидные опухоли, иммунологические опухоли, гематологические опухоли, раковые опухоли, карциномы, лейкозы, лимфомы, саркомы и быстро делящиеся клетки. Используемый в настоящем документе термин "быстро делящаяся клетка" означает любую клетку, которая делится со скоростью, которая превышает или больше ожидаемой или наблюдаемой среди соседних или расположенных рядом клеток в одной и той же ткани. Клеточное пролиферативное заболевание или нарушение включает в себя предраковую опухоль или предраковое состояние. Клеточное пролиферативное заболевание или нарушение включает в себя злокачественную опухоль.

Согласно одному варианту осуществления пролиферативное заболевание или нарушение является нераковым. Согласно одному варианту осуществления нераковое заболевание или нарушение включает в себя без ограничения ревматоидный артрит; воспаление; аутоиммунное заболевание; лимфопролиферативные состояния; акромегалию; ревматоидный спондилит; остеоартрит; подагру; другие артритные состояния; сепсис; септический шок; эндотоксический шок; граммотрицательный сепсис; синдром токсического шока; астму; респираторный дистресс-синдром у взрослых; хроническое обструктивное заболевание легких; хроническое воспаление легких; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; связанные с кожей гиперпролиферативные нарушения; псориаз; экзему; атопический дерматит; нарушения гиперпигментации; глазные гиперпролиферативные нарушения; возрастную макулярную дегенерацию; язвенный колит; фиброз поджелудочной железы; фиброз печени; острое и хроническое заболевание почек; синдром раздраженного кишечника; лихорадку; рестеноз; церебральную малярию; инсульт и ишемическое повреждение; травму нервов; болезнь Альцгеймера; болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; острую и хроническую боль; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; хроническую сердечную недостаточность; острый коронарный синдром; кахексию; малярию; проказу; лейшманиоз; болезнь Лайма; синдром Рейтера; острый синовит; мышечную дегенерацию, бурсит; тендинит; тендосиновит; синдром грыжи, разрывов или выпадение межпозвоночного диска; остеопетроз; тромбоз; рестеноз; силикоз; легочный саркоз; заболевания, связанные с резорбцией кости, такие как остеопороз; реакцию "трансплантат против хозяина"; фиброзно-жировую гиперплазию; спиноцеребеллярную атаксию I типа; синдром CLOVES; арлекиновый ихтиоз; синдром макродактилии; синдром Протея (синдром Видеманна); синдром LEOPARD; системный склероз; рассеянный склероз; волчанку; фибромиалгию; СПИД и другие вирусные заболевания, такие как вызванные Herpes Zoster, Herpes Simplex I или II, вирусом гриппа и цитомегаловирусом; сахарный диабет; синдром гемигиперплазии-множественного липоматоза; мегалэнцефалию, редко встречающуюся гипогликемию, синдром Клиппел-Треноне, гамартому, синдром Коудена или гипертрофию-гипергликемию.

Согласно одному варианту осуществления пролиферативное заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль. Согласно одному варианту осуществления злокачественная опухоль представляет собой рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак почки, рак яичника, рак желудка, рак кожи, рак кости, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, глиому, глиобластому, печеночноклеточную карциному, папиллярную карциному почки, плоскоклеточную карциному головы и шеи, лейкозы, лимфомы, миеломы или солидные опухоли.

Термин "злокачественная опухоль" включает в себя без ограничения следующие злокачественные опухоли: молочной железы; яичника; шейки матки; предстательной железы; яичка, мочевого тракта; пищевода; гортани, глиобластому; нейробластому; желудка; кожи, кератоакантому; легкого, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, аденокарциному легкого; кости; толстой кишки; толстой и прямой кишки; аденому; поджелудочной железы, аденокарциному; щитовидной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному; семиному; меланому; саркому; карциному мочевого пузыря; карциному печени и желчевыводящих путей; карциному почки; миелоидные нарушения; лимфоидные нарушения, Ходжкина, волосатых клеток; ротовой полости и глотки (пероральную), губы, языка, рта, глотки; тонкого кишечника; толстой и прямой кишки, толстого кишечника, прямой кишки, головного мозга и центральной нервной системы; хронический миелоидный лейкоз (CML) и лейкоз. Термин "злокачественная опухоль" включает в себя без ограничения следующие злокачественные опухоли: миелому, лимфому или злокачественную опухоль, выбранную из рака желудка, почки или следующих злокачественных опухолей: головы и шеи, орофарингеальной, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), эндометриальной, гепатокарциномы, неходжкинской лимфомы и легочной.

Термин "злокачественная опухоль" также относится к любой злокачественной опухоли, вызывае-

мой пролиферацией злокачественных неопластических клеток, такой как опухоли, неоплазмы, карциномы, саркомы, лейкозы, лимфомы и т. п. Например, злокачественные опухоли включают в себя без ограничения мезотелиому, лейкозы и лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (СТСЛ), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с человеческим лимфотропным вирусом Т-клеток (HTLV), такие как Т-клеточные лейкозы/лимфомы взрослых (ATLL), В-клеточная лимфома, острые нелимфоцитарные лейкозы, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфомы и множественная миелома, неходжкинская лимфома, острый лимфатический лейкоз (ALL), хронический лимфатический лейкоз (CLL), лимфома Ходжкина, лимфома Беркитта, острая Т-клеточная лейкозная лимфома взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (MLL) или гепатоцеллюлярная карцинома. Другие примеры включают в себя миелодиспластический синдром, солидные опухоли детей, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса, костные опухоли и саркомы мягких тканей, обычные солидные опухоли взрослых, такие как злокачественные опухоли головы и шеи (например, ротовой полости, гортани, носоглотки и пищевода), злокачественные опухоли мочеполового тракта (например, предстательной железы, мочевого пузыря, почек, матки, яичников, яичка), рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак молочной железы, рак поджелудочной железы, меланома и другие злокачественные опухоли кожи, рак желудка, опухоли головного мозга, опухоли, связанные с синдромом Горлина (например, медуллобластома, менингиома и т.д.), и рак печени. Дополнительные иллюстративные формы злокачественной опухоли, которые можно лечить соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения рак скелетной или гладкой мускулатуры, рак желудка, рак тонкого кишечника, карциному прямой кишки, рак слюнных желез, эндометриальный рак, рак надпочечников, рак заднего прохода, ректальный рак, рак околощитовидной железы и рак гипофиза.

Злокачественная опухоль также может включать в себя карциному толстой кишки, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак или меланому. Кроме того, злокачественные опухоли включают в себя без ограничения карциному губы, карциному гортани, карциному гипотаринкса, карциному языка, карциному слюнных желез, карциному желудка, аденокарциному, рак щитовидной железы (медуллярную и папиллярную карциному щитовидной железы), карциному почки, карциному паренхимы почек, цервикальную карциному, карциному тела матки, карциному эндометрия, карциному хориона, карциному яичка, карциному мочевыводящих путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиома, медуллобластома, и периферические нейроэктодермальные опухоли, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, хориоидальную меланому, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Злокачественная опухоль также может включать в себя рак толстой и прямой кишки, щитовидной железы, молочной железы и легкого; а также миелолипролиферативные нарушения, такие как истинная полицитемия, тромбоцитемия, миелоидная метаплазия с миелофиброзом, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, гиперэозинофильный синдром, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз и системное заболевание тучных клеток. Согласно одному варианту осуществления соединения в соответствии с настоящей заявкой применимы для лечения гематопоэтических нарушений, в частности, острого миелоидного лейкоза (AML), хронического миелоидного лейкоза (CML), острого промиелоцитарного лейкоза и острого лимфоцитарного лейкоза (ALL).

Иллюстративные злокачественные опухоли также могут включать в себя без ограничения адренокортикальную карциному, связанные со СПИДом злокачественные опухоли, связанную со СПИДом лимфому, анальный рак, аноректальный рак, рак заднего прохода, рак аппендикса, астроцитому мозжечка детского возраста, церебральную астроцитому детского возраста, базальноклеточную карциному, рак кожи (отличный от меланомы), билиарный рак, рак желчных протоков внепеченочной природы, рак внутрипеченочных желчных протоков, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак мочевого пузыря, рак кости и сустава, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, рак головного мозга, опухоль головного мозга, глиому стволовой части мозга, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, надмозжечковые опухоли первичной нейроэктодермы, глиому зрительного пути и гипоталамуса, рак молочной железы, бронхиальные аденомы/карциноиды, карциноидные опухоли, гастроинтестинальную, рак нервной системы, лимфому нервной системы, рак центральной нервной системы, рак шейки матки, злокачественные опухоли детского возраста, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронические миелолипролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колотеральный рак, Т-клеточную лимфому кожи, лимфоидное новообразование, грибовидную гранулему, синдром Сезари, рак эндометрия, рак пищевода, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную гоноцитому, рак желчных протоков внепеченочной природы, рак глаза, внутриглазную меланому, ретинобластому, рак желчного пузыря, рак желудка (рак желудочно-кишечного тракта), желудочно-кишечную карциноидную опухоль, желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), эмбрионально-клеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, гестационную трофобластическую опухоль, рак головы и шеи, печеночноклеточный

рак (печени), лимфому Ходжкина, гипофарингиальный рак, внутриглазную меланому, рак глаза, опухоли из островковых клеток (эндокринной части поджелудочной железы), саркому Капоши, рак почки, почечный рак, рак гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый миелолейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, связанную со СПИ-Дом лимфому, неходжкинскую лимфому, первичную лимфому центральной нервной системы, макроглобулинемию Вальденстрема, медуллобластому, меланому, внутриглазную меланому (глаза), карциному из клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, мезотелиому, метастазирующий плоскоклеточный рак шеи, рак ротовой полости, рак языка, синдром множественной эндокринной неоплазии, грибовидную гранулему, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, хронический миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, множественную миелому, хронические миелопролиферативные нарушения, рак носоглотки, нейробластому, рак области рта, рак полости рта, рак ротоглотки, рак яичника, рак эпителия яичника, пограничную опухоль яичника, рак поджелудочной железы, рак из островковых клеток поджелудочной железы, рак придаточных пазух носа и носовой полости, рак парашитовидной железы, рак полового члена, фарингеальный рак, феохромоцитому, пинеобластому и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, легочную бластому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, семейство опухолей типа саркомы Юинга, саркому Капоши, саркому мягких тканей, рак матки, саркому матки, рак кожи (отличный от меланомы), рак кожи (меланому), карциному кожи из клеток Меркеля, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, рак желудка (рак желудочно-кишечного тракта), супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, рак яичка, рак горла, тимому, тимому и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки, мочеточника и других органов мочевой системы, гестационную трофобластическую опухоль, рак уретры, рак эндометрия матки, саркому матки, рак тела матки, рак влагалища, рак наружных половых женских органов и опухоль Вильма.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение кроветворной системы" означает клеточное пролиферативное заболевание или нарушение, затрагивающее клетки кроветворной системы. Клеточное пролиферативное нарушение кроветворной системы может включать в себя лимфому, лейкоз, миелоидные новообразования, новообразования тучных клеток, миелодисплазию, доброкачественную моноклональную гаммопатию, лимфоматоидный гранулематоз, лимфоматоидный папулез, истинную полицитемию, хронический миелоцитарный лейкоз, агногенную миелоидную метаплазию и эссенциальную тромбоцитемию. Клеточное пролиферативное нарушение кроветворной системы может включать в себя гиперплазию, дисплазию и метаплазию клеток кроветворной системы. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения злокачественной опухоли, выбранной из группы, состоящей из гематологической злокачественной опухоли или гематологического клеточного пролиферативного нарушения. Гематологическая злокачественная опухоль может включать в себя множественную миелому, лимфому (в том числе лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфомы детского возраста и лимфомы лимфоцитарного и кожного происхождения), лейкоз (в том числе лейкоз детского возраста, волосатоклеточный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и лейкоз тучных клеток), миелоидные новообразования и новообразования тучных клеток.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение легкого" означает клеточное пролиферативное заболевание или нарушение, вовлекающее клетки легкого. Клеточные пролиферативные нарушения легкого могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных нарушений, поражающих клетки легкого. Клеточные пролиферативные нарушения легкого могут включать в себя рак легкого, предрак или предраковое состояние легкого, доброкачественные опухоли или поражения легкого и злокачественные опухоли или поражения легкого, а также метастатические поражения в ткани и органах организма,

отличных от легкого. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака легкого или клеточных пролиферативных нарушений легкого. Рак легкого может включать в себя все формы злокачественной опухоли легкого. Рак легкого может включать в себя злокачественные новообразования легкого, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак легкого может включать в себя мелкоклеточный рак легкого ("SCLC"), немелкоклеточный рак легкого ("NSCLC"), плоскоклеточную карциному, аденокарциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, плоскоклеточную аденокарциному и мезотелиому. Рак легкого может включать в себя "рубцовую карциному", бронхоальвеолярную карциному, гигантоклеточную карциному, веретенноклеточную карциному и крупноклеточную нейроэндокринную карциному. Рак легкого может включать в себя легочные новообразования, характеризующиеся гистологической и ультраструктурной гетерогенностью (например, смешанными типами клеток).

Клеточные пролиферативные нарушения легкого также могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию легкого. Клеточные пролиферативные нарушения легкого могут включать в себя

вызванную асбестом гиперплазию, плоскоклеточную метаплазию и доброкачественную реактивную мезотелиальную метаплазию. Клеточные пролиферативные нарушения легкого могут включать в себя замещение цилиндрического эпителия многослойным плоским эпителием и дисплазию слизистой оболочки. Индивидуумы, подвергавшиеся вдыханию опасных средств из окружающей среды, таких как сигаретный дым и асбест, могут быть подвержены повышенному риску развития клеточных пролиферативных нарушений легкого. Предшествующие заболевания легких, которые могут предрасполагать индивидуумов к развитию клеточных пролиферативных нарушений легкого, могут включать в себя хроническое интерстициальное заболевание легкого, некротизирующее легочное заболевание, склеродермию, ревматоидное заболевание, саркоидоз, интерстициальный пневмонит, туберкулез, повторные пневмонии, идиопатический легочный фиброз, множественные гранулемы, асбестоз, фиброзный альвеолит и болезнь Ходжкина.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение толстой кишки" означает клеточное пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки толстой кишки. Клеточное пролиферативное нарушение толстой кишки включает в себя рак толстой кишки. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака толстой кишки или клеточных пролиферативных нарушений толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя все формы злокачественной опухоли толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя спорадические и наследственные злокачественные опухоли толстой кишки. Рак толстой кишки может включать в себя злокачественные новообразования толстой кишки, карциному *in situ*, типичные карциноидные опухоли и атипичные карциноидные опухоли. Рак толстой кишки может включать в себя аденокарциному, плоскоклеточную карциному и плоскоклеточную аденокарциному. Рак толстой кишки может быть связан с наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного рака толстой и прямой кишки, семейного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца-Егерса, синдрома Турко и ювенильного полипоза. Рак толстой кишки может быть вызван наследственным синдромом, выбранным из группы, состоящей из наследственного неполипозного рака толстой и прямой кишки, семейного аденоматозного полипоза, синдрома Гарднера, синдрома Пейтца-Егерса, синдрома Турко и ювенильного полипоза.

Клеточные пролиферативные нарушения толстой кишки также могут включать в себя рак толстой кишки, предраковые состояния толстой кишки, аденоматозные полипы толстой кишки и метакронные поражения толстой кишки. Клеточное пролиферативное нарушение толстой кишки может включать в себя аденому. Клеточные пролиферативные нарушения толстой кишки могут быть охарактеризованы гиперплазией, метаплазией и дисплазией толстой кишки. Предшествующие заболевания толстой кишки, которые могут предрасполагать индивидуумов к развитию клеточных пролиферативных нарушений толстой кишки, могут включать в себя предшествующий рак толстой кишки. Текущее заболевание, которое может предрасполагать индивидуумов к развитию клеточных пролиферативных нарушений толстой кишки, может включать в себя болезнь Крона и язвенный колит. Клеточное пролиферативное нарушение толстой кишки может быть связано с мутацией в гене, выбранном из группы, состоящей из *p53*, *ras*, *FAP* и *DCC*. Индивидуум может характеризоваться повышенным риском развития клеточного пролиферативного нарушения толстой кишки из-за наличия мутации в гене, выбранном из группы, состоящей из *p53*, *ras*, *FAP* и *DCC*.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение поджелудочной железы" означает клеточное пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки поджелудочной железы. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака поджелудочной железы или клеточных пролиферативных нарушений поджелудочной железы. Клеточные пролиферативные нарушения поджелудочной железы могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных нарушений, поражающих клетки поджелудочной железы. Клеточные пролиферативные нарушения поджелудочной железы могут включать в себя рак поджелудочной железы, предрак или предраковое состояние поджелудочной железы, гиперплазию поджелудочной железы и дисплазию поджелудочной железы, доброкачественные опухоли или поражения поджелудочной железы и злокачественные образования или поражения поджелудочной железы, а также метастатические поражения в ткани и органах организма, отличных от поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы включает в себя все формы злокачественной опухоли поджелудочной железы. Рак поджелудочной железы могут включать в себя протоковую аденокарциному, плоскоклеточную аденокарциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, слизееобразующую аденокарциному, карциному подобных остеокластам гигантских клеток, слизееобразующую цистаденокарциному, ацинозную карциному, неутонченную крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, панкреатобластому, папиллярное новообразование, слизееобразующую цистаденому, папиллярное кистозное новообразование и серозную цистаденому. Рак поджелудочной железы также может включать в себя новообразования поджелудочной железы, характеризующиеся гистологической и ультраструктурной гетерогенностью (например, смешанными типами клеток).

Термин "клеточное пролиферативное нарушение предстательной железы" означает клеточное пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки предстательной железы. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака предстательной железы

или клеточных пролиферативных нарушений предстательной железы. Клеточные пролиферативные нарушения предстательной железы могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных нарушений, поражающих клетки предстательной железы. Клеточные пролиферативные нарушения предстательной железы могут включать в себя рак предстательной железы, предрак или предраковое состояние предстательной железы, доброкачественные опухоли или поражения предстательной железы и злокачественные образования или поражения предстательной железы, а также метастатические поражения в ткани и органах организма, отличных от предстательной железы. Клеточные пролиферативные нарушения предстательной железы могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию предстательной железы.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение кожи" означает клеточное пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки кожи. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака кожи или клеточных пролиферативных нарушений кожи. Клеточные пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных нарушений, поражающих клетки кожи. Клеточные пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя предрак или предраковое состояние кожи, доброкачественные опухоли или поражения кожи, меланому, злокачественную меланому и другие злокачественные образования или поражения кожи, а также метастатические поражения в ткани и органах организма, отличных от кожи. Клеточные пролиферативные нарушения кожи могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию кожи.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение яичника" означает клеточное пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки яичника. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака яичника или клеточных пролиферативных нарушений яичника. Клеточные пролиферативные нарушения яичника могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных нарушений, поражающих клетки яичника. Клеточные пролиферативные нарушения яичника могут включать в себя предрак или предраковое состояние яичника, доброкачественные опухоли или поражения яичника, рак яичника, злокачественные образования или поражения яичника, а также метастатические поражения в ткани и органах организма, отличных от яичника. Клеточные пролиферативные нарушения яичника могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию клеток яичника.

Термин "клеточное пролиферативное нарушение молочной железы" означает клеточное пролиферативное нарушение, затрагивающее клетки молочной железы. Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы для лечения рака молочной железы или клеточных пролиферативных нарушений молочной железы. Клеточные пролиферативные нарушения молочной железы могут включать в себя все формы клеточных пролиферативных нарушений, поражающих клетки молочной железы. Клеточные пролиферативные нарушения молочной железы могут включать в себя рак молочной железы, предрак или предраковое состояние молочной железы, доброкачественные опухоли или поражения молочной железы и злокачественные образования или поражения молочной железы, а также метастатические поражения в ткани и органах организма, отличных от молочной железы. Клеточные пролиферативные нарушения молочной железы могут включать в себя гиперплазию, метаплазию и дисплазию молочной железы.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение включает в себя без ограничения заболевание или нарушения, вызванные *Entamoeba histolytica*, *Pneumocystis carinii*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania mexicana*, *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus aureus*, вирусом, вызывающим заболевание стоп и рта, или *Crithidia fasciculata* или связанные с таковыми, а также заболевание или нарушение, связанное с остеопорозом, аутоиммунитетом, шистосоматозом, малярией, метастазированием опухоли, метахроматической лейкоцистозом, мышечной дистрофией или амиотрофией.

Дополнительные примеры заболеваний или нарушений включают в себя без ограничения заболевания или нарушения, вызванные ветеринарными и человеческими патогенными простейшими, активными внутри клеток паразитами типов *Apicomplexa* или *Sarcomastigophora*, *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* и *Theileria*, *Cryptosporidia*, *Sarcocystida*, *Amoeba*, *Coccidia* и *Trichomonadia* или связанные с таковыми. Например, заболевания или нарушения включают в себя без ограничения тропическую малярию, вызванную, например, *Plasmodium falciparum*; трехдневную малярию, вызванную *Plasmodium vivax* или *Plasmodium ovale*, четырехдневную малярию, вызванную *Plasmodium malariae*; токсоплазмоз, вызванный *Toxoplasma gondii*; кокцидиоз, вызванный, например, *Isoospora belli*; желудочно-кишечный саркоспориоз, вызванный *Sarcocystis suis hominis*; дизентерию, вызванную *Entamoeba histolytica*; криптоспориоз, вызванный *Cryptosporidium parvum*; болезнь Шагаса, вызванную *Trypanosoma cruzi*; сонную болезнь, вызванную *Trypanosoma brucei rhodesiense* или *gambiense*, кожный и висцеральный, а также другие формы лейшманиоза; заболевания или нарушения, вызванные ветеринарными патогенными простейшими, такими как *Theileria parva*, патоген вызывающий восточно-береговую лихорадку крупного рогатого скота, *Trypanosoma congolense congolense* или *Trypanosoma vivax vivax*, *Trypanosoma brucei brucei*, патогены, вызывающий нагану крупного рогатого скота в Африке, *Trypanosoma brucei evansi*, вызывающий трипаномоз, *Babesia bigemina*, патоген, вызывающий тейксасскую лихорадку у крупного рогатого скота и буйволов, *Babesia bovis*, патоген, вызывающий европейский бабезиоз крупного рогатого скота, а также бабезиоз у собак, кошек и овец, *Sarcocystis ovis canis* и *ovifelis*, патогены, вызы-

вающие саркоцистоз у овец, крупного рогатого скота и свиней, *Cryptosporidia*, патогены, вызывающие криптоспоридиоз у крупного рогатого скота и птиц, виды *Eimeria* и *Isospora*, патогены, вызывающие кокцидиоз у кроликов, крупного рогатого скота, овец, коз, свиней и птиц, особенно у цыплят и индеек. *Rickettsia* включает в себя виды, такие как *Rickettsia felis*, *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, и вызывает заболевания, такие как тиф, риккетсиоз, средиземноморская лихорадка, африканская клещевая лихорадка, американская пятнистая лихорадка, австралийский клещевой тиф, квинслендская пятнистая лихорадка и квинслендский клещевой тиф.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение вызвано одной или несколькими бактериями или связано с таковыми. Примеры бактерий включают в себя без ограничения грамположительные организмы (например, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательные организмы (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella pneumoniae* и *Salmonella* spp).

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение вызвано одним или несколькими грибами или связано с таковыми. Примеры грибов включают в себя без ограничения *Candida albicans*, *Histoplasma neoformans*, *Coccidioides immitis* и *Penicillium marneffeii*.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение представляет собой неврологическое заболевание или нарушение. Согласно одному варианту осуществления неврологическое заболевание или нарушение затрагивает центральную нервную систему (например, головной мозг, стволочную часть головного мозга и мозжечок), периферическую нервную систему (например, черепные нервы) и/или автономную нервную систему (например, части которой располагаются как в центральной, так и в периферической нервной системе).

Примеры неврологических нарушений включают в себя без ограничения приобретенную эпилептиформную афазию; острый рассеянный энцефаломиелит; аденолейкодистрофию; возрастную макулярную дегенерацию; агенез мозолистого тела; агнозию; синдром Экарди; болезнь Александра; болезнь Альперса; альтернирующую гемиплегию, болезнь Альцгеймера; сосудистую деменцию; амиотрофический латеральный склероз; анэнцефалию; синдром Энгельмана; ангиоматоз; аноксию; афазию; апраксию; арахноидальные кисты; арахноидит; синдром Арнольда-Киари; артериовенозную мальформацию; синдром Аспергера; телеангиоэктатическую атаксию; нарушение внимания с гиперактивностью; аутизм; вегетативную дисфункцию; позвоночную боль; болезнь Баттена; болезнь Бехчета; паралич Белла; доброкачественный эссенциальный блефароспазм; доброкачественный фокус; амиотрофию; доброкачественную внутричерепную гипертензию; болезнь Бинсвангера; блефароспазм; синдром Блоха-Сульцберга; повреждение плечевого сплетения; абсцесс головного мозга; повреждение головного мозга; опухоли головного мозга (включая мультиформную глиобластому); опухоль позвоночника; синдром Броун-Секара; болезнь Канавана; синдром запястного канала; каузалгию; таламический синдром; центральный pontинный миелинолиз; пороки развития центральной нервной системы; мозговую аневризму; церебральный артериосклероз; церебральную атрофию; церебральный гигантизм; церебральный паралич; болезнь Шарко-Мари-Тута; индуцированную химиотерапией нейропатию и нейропатическую боль; мальформацию Киари; хорее; хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию; хроническую боль; хронический региональный болевой синдром; синдром Коффина-Лоури; кому, в том числе стойкое вегетативное состояние; врожденную лицевую диплегию; кортико-базальную дегенерацию; височный артериит; краниосиностоз; болезнь Крейтцфельда-Якоба; расстройства в результате хронической травматизации; синдром Кушинга; инклюзионную цитомегалию; цитомегаловирусную инфекцию; синдром "танцующих глаз"; синдром Денди-Уокера; болезнь Доусона; синдром де Морсье; паралич Дежерин-Клюмпке; слабоумие; дерматомиозит; диабетическую нейропатию; диффузный склероз; вегетативную дистонию; дисграфию; дислексию; дистонии; эпилептическую энцефалопатию раннего детского возраста; синдром пустого турецкого седла; энцефалит; энцефалоцеле; энцефалотригеминальный ангиоматоз; эпилепсию; паралич Эрба; эссенциальный тремор; болезнь Фабри; синдром Фара; обмороки; семейный спастический паралич; фебрильные судороги; синдром Фишера; атаксию Фридрейха; лобно-височную деменцию и другие "таупатии"; болезнь Гоше; синдром Герстманна; гигантоклеточный артериит; гигантоклеточную инклюзионную болезнь; глобально-клеточную лейкодистрофию; синдром Гийена-Барре; миелопатию, ассоциированную с HTLV-1; болезнь Галлервордена-Шпатца; травму головы; головную боль; гемифациальный спазм; наследственную спастическую параплегию; наследственную полинейропатическую атаксию; синдром Рамсея-Ханта; опоясывающий лишай; синдром Хираямы; связанные с ВИЧ слабоумие и нейропатию (также неврологические проявления СПИДа); аринэнцефалию; болезнь Хантингтона и другие болезни полиглутаминовых повторов; гидроанэнцефалию; гидроцефалию; гиперсекрецию кортизола; гипоксию; иммуноопосредованный энцефаломиелит; миозит с включенными тельцами; синдром недержания пигмента; инфантильную форму болезни накопления фитановой кислоты; инфантильную форму болезни Рефсума; инфантильные спазмы; воспалительную миопатию; внутричерепные кисты; внутричерепную гипертензию; синдром Жубера; синдром Кирнеса-Сейра; болезнь Кеннеди; синдром Кинсбурна; синдром Клиппеля-Фейля; болезнь Краббе; болезнь Кугельберга-Веландера; куру; болезнь Лафора; миастенический синдром Ламберта-Итона; синдром Ландау-Клеффнера; боковой

мозговой синдром (синдром Валленберга); необучаемость; болезнь Лея; синдром Леннокса-Гасто; синдром Леша-Найхана; лейкодистрофию; деменцию с тельцами Леви; лиссэнцефалию; синдром "запертого человека"; болезнь Лу Герига (т.е. болезнь моторных нейронов или амиотрофический латеральный склероз); болезнь поясничного диска; болезнь Лайма - неврологические последствия; болезнь Мачадо-Джозефа; макроэнцефалию; макроцефалию; синдром Мелькерссона-Розенталя; болезнь Меньера; менингит; болезнь Менкеса; метахроматическую лейкодистрофию; микроцефалию; мигрень; синдром Миллера-Фишера; мини-инсульты; митохондриальные миопатии; синдром Мебиуса;

мономелическую амиотрофию; болезнь моторных нейронов; болезнь Моямая; мукополисахаридозы; мультиинфарктную деменцию; многофокальную моторную нейропатию; рассеянный склероз и другие демиелинизирующие нарушения; множественную системную атрофию с постуральной гипотензией; мышечную дистрофию; миастению; демиелинизирующий диффузный склероз; миоклоническую энцефалопатию раннего детского возраста; миоклонию; миопатию; врожденную миотонию; нарколепсию; нейрофиброматоз; злокачественный невролептический синдром; неврологические проявления СПИДа; неврологические осложнения волчанки; нейромитонии; неврональный цероидный липофусциноз; нарушения миграции нейронов; болезнь Ниманна-Пика; синдром О'Салливана-МакЛеода; затылочную невралгию; скрытую дизрафию спинного мозга; синдром Охтаха; оливопонтоцереbellарную атрофию; опсоклонус-миоклонус; неврит зрительного нерва; ортостатическую гипотензию; синдром перенапряжения; парестезию; болезнь Паркинсона; врожденную парамитонию; паранеопластические синдромы; пароксизмальные атаки; синдром Парри-Ромберга; болезнь Пелицеуса-Мерцбахера; периодические параличи; периферическую нейропатию; болезненную нейропатию и нейропатическую боль; стойкое вегетативное состояние; первазивные нарушения развития; световой чихательный рефлекс; болезнь накопления фитановой кислоты; болезнь Пика; защемление нерва; опухоли гипофиза; полимиозит; порэнцефалию; постполиосиндром; постгерпетическую невралгию; постинфекционный энцефаломиелит; постуральную гипотензию; синдром Прадера-Вилли; первичный латеральный склероз; прионные болезни; прогрессирующую гемифациальную атрофию; прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию; прогрессирующую склерозирующую полиодистрофию; прогрессирующий надъядерный паралич; доброкачественную внутричерепную гипертензию; синдром Рамсея-Ханта (типов I и II); энцефалит Расмуссена; синдром рефлекторной симпатической дистрофии; болезнь Рефсума; нарушения в результате повторяющихся движений; нарушения в результате длительного напряжения; синдром беспокойных ног; миелопатию, вызываемую ретровирусами; синдром Ретта; синдром Рейе; пляску святого Вита; болезнь Сандгоффа; болезнь Шильдера; шизэнцефалию; септо-оптическую дисплазию; синдром детского сотрясения; опоясывающий лишай; синдром Шая-Дрейджера; синдром Шегрена; апноэ во время сна; синдром Сотоса; спастичность; расщепление позвоночника; повреждение спинного мозга; опухоли спинного мозга; спинальную мышечную атрофию; синдром мышечной скованности; инсульт; синдром Стерджа-Вебера; подострый склерозирующий панэнцефалит; субкортикальную артериосклеротическую энцефалопатию; хорею Сиденгама; обморок; сирингомиелию; позднюю дискинезию; болезнь Тея-Сакса; височный артериит; скрытую дизрафию спинного мозга; болезнь Томсена; компрессионный синдром верхней апертуры грудной клетки; невралгию тройничного нерва; паралич Годда; синдром Туретта; транзиторную ишемическую атаку; передающиеся губчатые энцефалопатии; поперечный миелит; травматическое повреждение головного мозга; тремор; тригеминальную невралгию; тропический спастический парализ; туберозный склероз; сосудистую деменцию (мультиинфарктную деменцию); васкулит, в том числе височный артериит; болезнь фон Гиппеля-Линдау; синдром Валленберга; болезнь Верднига-Хоффмана; синдром Веста; хлыстовую травму; синдром Вильямса; болезнь Вильсона и синдром Цельвегера.

Примеры нейродегенеративных заболеваний также могут включать в себя без ограничения аденолейкодистрофию (ALD), болезнь Александра; болезнь Альперса, болезнь Альгеймера, амиотрофический латеральный склероз (болезнь Лу Герига), телеангиоэктатическую атаксию, болезнь Баттена (также называемую болезнью Шпильмайера-Фогта-Баттена), губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна синдром, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, фатальную семейную бессонницу, лобно-височную лобарную дегенерацию, болезнь Хантингтона, связанное с ВИЧ слабоумие, болезнь Кеннеди, болезнь Краббе, деменцию с тельцами Леви, нейроборрелиоз, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцереbellарную атаксию 3 типа), множественную системную атрофию, множественный склероз, нарколепсию, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, первичный латеральный склероз, прионные болезни, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга, вторичную по отношению к злокачественной анемии, болезнь Шпильмайера-Фогта-Баттена (также известную как болезнь Баттена), спиноцереbellарную атаксию (несколько типов с варьирующими характеристиками), спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольпевского, сухотку спинного мозга и токсическую энцефалопатию.

Согласно одному варианту осуществления заболевания или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание. Примеры аутоиммунных заболеваний включают в себя без ограничения ревматоидный артрит, системную красную волчанку, воспалительные заболевания кишечника (IBD), включающие в себя болезнь Крона (CD), и язвенный колит (UC), которые являются хроническими воспалительными

состояниями с полигенной чувствительностью.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение представляет собой воспаление, артрит, ревматоидный артрит, спондилоартропатию, подагрический артрит, остеоартрит, ювенильный артрит и другие артритные состояния, системную красную волчанку (SLE), связанные с кожей состояния, псориаз, экзему, ожоги, дерматит, нейровоспаление, аллергию, боль, нейропатическую боль, лихорадку, легочные нарушения, воспаление легких, респираторный дистресс-синдром у взрослых, легочный саркоидоз, астму, силикоз, хроническое воспалительное заболевание легких и хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, инфаркт миокарда (в том числе симптомы после инфаркта миокарда), тромбоз, застойную сердечную недостаточность, реперфузионное повреждение сердца, а также осложнения, связанные с гипертонией и/или сердечной недостаточностью, такие как повреждение сосудистых органов, рестеноз, кардиомиопатия, инсульт, в том числе ишемический и геморрагический инсульт, реперфузионное повреждение, почечное реперфузионное повреждение, ишемию, в том числе инсульт и ишемию головного мозга, а также ишемию в результате сердечного/коронарного шунтирования, нейродегенеративные нарушения, заболевание печени и нефрит, желудочно-кишечные состояния, воспалительное заболевание кишечника, болезни Крона, гастрит, синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, язвенные заболевания, язву желудка, вирусные и бактериальные инфекции, сепсис, септический шок, грамотрицательный сепсис, малярию, менингит, инфекцию ВИЧ, оппортунистические инфекции, кахексию, вторичную по отношению к инфекции или злокачественному новообразованию, кахексию, вторичную по отношению к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИДа), СПИД, ARC (комплекс, связанный со СПИДом), пневмонию, инфекцию вируса герпеса, миалгию вследствие инфекции, грипп, аутоиммунное заболевание, реакцию "трансплантат против хозяина" и отторжение аллотрансплантата, лечение заболеваний резорбции кости, остеопороз, рассеянный склероз, злокачественную опухоль, лейкоз, лимфому, рак толстой и прямой кишки, рак головного мозга, рак кости, неоплазию из эпителиальных слеток (эпителиальную карциному), базальноклеточный рак, аденокарциному, рак желудочно-кишечного тракта, рак губ, рак ротовой полости, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак желудка, рак толстой кишки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак легкого, рак молочной железы, рак кожи, плоскоклеточные и/или базальноклеточные злокачественные опухоли, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному и другие известные злокачественные опухоли, которые поражают эпителиальные клетки по всему организму, хронический миелоидный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML) и острый промиелоцитарный лейкоз (APL), ангиогенез, в том числе неоплазию, метастазирование, нарушения центральной нервной системы, нарушения центральной нервной системы, имеющие воспалительный или апоптотический компонент, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, латеральный амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, периферическую нейропатию или В-клеточную лимфому.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение выбрано из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, пролиферативных и гиперпролиферативных заболеваний, иммунологически опосредованных заболеваний, заболеваний кости, метаболических заболеваний, неврологических и нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с гормонами заболеваний, аллергий, астмы и болезни Альцгеймера. Согласно одному варианту осуществления заболевание или нарушение выбрано из пролиферативного нарушения и иммунного нарушения.

В качестве модуляторов белка STING соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой также применимы в оценивании, исследовании или тестировании биологических образцов. Согласно одному аспекту настоящая заявка относится к модуляции активности белка STING в биологическом образце, предусматривающей введение биологического образца в контакт с соединением или композицией в соответствии с настоящей заявкой.

Используемый в настоящем документе термин "биологический образец" означает *in vitro* или *ex vivo* образец, в том числе без ограничения клеточные культуры или их экстракты; биоптатный материал, полученный у млекопитающего, или его экстракты, а также кровь, слюну, мочу, фекалии, сперму, слезную жидкость или другие жидкости организма, или их экстракты. Модуляция (например, ингибирование или стимуляция) активности протеинкиназы в биологическом образце применима для ряда целей, которые известны специалисту в данной области. Примеры таких целей включают в себя без ограничения переливание крови, трансплантацию органов и хранение биологических образцов.

Другой аспект настоящей заявки относится к исследованию белка STING в биологических и патологических явлениях; к исследованию внутриклеточных путей передачи сигнала, опосредованных белком STING. Примеры таких применений включают в себя без ограничения биологические анализы, таких как ферментативные анализы и клеточные анализы.

Активность соединений и композиций в соответствии с настоящей заявкой в качестве модуляторов STING может быть проанализирована *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. *In vitro* анализы включают в себя анализы, в которых определяют модуляцию (например, ингибирование или стимуляцию) связывания лиганда STING с белком STING посредством анализа конкурентного связывания. В альтернативных *in vitro* анализах определяют количественно способность модулятора (например, ингибитора или стиму-

лятора) связываться с протеинкиназой и могут быть измерены с помощью радиомечения модулятора (например, ингибитора или стимулятора) перед связыванием, выделения комплекса лиганд/белок и определения количества связанной радиоизотопной метки. Подробные условия анализа соединения, используемого в настоящей заявке в качестве модулятора, или белка STING, изложены в приведенных ниже примерах.

В соответствии с изложенным выше настоящая заявка относится к способу предупреждения или лечения какого-либо из заболеваний или нарушений, описываемых в настоящем документе, у субъекта при необходимости такого лечения, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящей заявкой или его энантиомера, диастереомера, стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой. Для любого из описанных выше применений необходимая дозировка будет варьировать в зависимости от способа введения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и желаемого эффекта.

Соединения и композиции в соответствии с настоящей заявкой могут быть введены в терапевтически эффективных количествах в комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтическими комбинациями) или методами лечения, например, противоопухолевыми, противораковыми, иммуномодуляторными (например, антагонистами пути CTLA-4 и PD-1 и другими иммуномодуляторными средствами), противовоспалительными, и/или противовирусными средствами, и/или немедикаментозными терапевтическими средствами и т.д. Например, могут наблюдаться синергические эффекты с противоопухолевыми, противораковыми, иммуномодуляторными (например, антагонистами пути CTLA-4 и PD-1 и другими иммуномодуляторными средствами), противовоспалительными и/или противовирусными веществами. При введении соединений в соответствии с настоящей заявкой совместно с другими терапевтическими средствами дозировки совместно вводимых соединений, конечно, будут варьировать в зависимости от типа совместно используемого лекарственного средства, от конкретного используемого лекарственного средства, от состояния, подлежащего лечению, и т.д.

Комбинированная терапия может предусматривать введение субъекту соединений в дополнительной комбинации с одним или несколькими другими биологически активными ингредиентами (такими как без ограничения второй модулятор STING, модулятор оси cGAS-CDN-STING или модулятор, вовлеченный в опосредованную внутриклеточной dsDNA активацию интерферона I типа. Другие биологически активные ингредиенты также могут включать в себя противоопухолевые средства, противораковые средства (например, химиотерапевтические средства), иммуномодуляторные (например, антагонисты пути CTLA-4 и PD-1 и другие иммуномодуляторные средства) средства, антитела, липиды, липосомы, пептиды и т.д. Например, соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать эффект соединений в соответствии с настоящей заявкой. Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть введены одновременно (в виде одного препарата или отдельного препарата) или последовательно с другой лекарственной терапией или методом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств на протяжении одного цикла или курса терапии.

Согласно одному варианту осуществления химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующее средство; антибиотик; противометаболическое средство; детоксицирующее средство; интерферон; поликлональное или моноклональное антитело; ингибитор EGFR; ингибитор HER2; ингибитор гистонацетилазы; гормон; митотический ингибитор; ингибитор MTOR; ингибитор мультикиназы; ингибитор серин/треонинкиназы; ингибиторы тирозинкиназы; ингибитор VEGF/VEGFR; таксан или производное таксана, ингибитор ароматазы, антрациклин, нацеливающееся на микротрубочки лекарственное средство, ингибирующее топоизомеразу лекарственное средство, ингибитор молекулярной цели или фермента (например, ингибитор киназы), аналогичное цитидину лекарственное средство или любое химиотерапевтическое, противонепластическое или противоопухолевое средство, приведенное в [www.cancer.org/docroot/cdgc/cdg\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/cdgc/cdg_0.asp).

Алкилирующие средства являются нефазоспецифическими средствами и сильными электрофилами. Как правило, алкилирующие средства образуют ковалентные связи путем алкилирования с ДНК через нуклеофильные фрагменты молекулы ДНК, такие как сульфатная, аминокислотная, сульфгидрильная, гидроксильная и имидазольная группы. Такое алкилирование нарушает функцию нуклеиновой кислоты, что ведет к смерти клетки. Примеры алкилирующих средств включают в себя без ограничения азотистые иприты, такие как циклофосфамид (например, CYTOXAN®), мелфалан (например, ALKERAN®) и хлорамбуцил (например, LEUKERAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан (например, MYLERAN®); нитрозомочевинны, такие как кармустин (например, BiCNU®); и триазины, такие как дакарбазин (например, DTIC-Dome®).

Иллюстративные алкилирующие средства также включают в себя без ограничения бусульфан (Busulfex), ломустин (CeeNU), оксалиплатин (Eloxatin), кармустин (Gliadel), ифосфамид (Ifex), мехлорэ-

тамин (Mustargen), бусульфан (Myleran), карбоплатин (PARAPLATIN®), цисплатин (CDDP, PLATINOL®), темозоломид (Temodar), тиотепа (Thioplex), бендамустин (Treanda), стрептозоцин (Zanosar), 5-азациитидин (например, VIDAZA), децитабин (например, DECOGEN), темозоломид (например, TEMODAR и TEMODAL), дактиномицин (также известный как актиномицин-D и продаваемый под торговой маркой COSMEGEN), мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиниприт, продаваемый под торговой маркой ALKERAN), алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), продаваемый под торговой маркой HEXALEN), кармустин (например, BCNU), бендамустин (например, TREANDA), карбоплатин (например, PARAPLATIN®), ломустин (также известный как CCNU, продаваемый под торговой маркой CEENU®), цисплатин (также известный как CDDP, продаваемый под торговыми марками PLATINOL® и PLATINOL®-AQ), циклофосфамид (продаваемый под торговыми марками CYTOXAN® и NEOSAR®), дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, продаваемый под торговой маркой DTIC-DOME®), алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM) продаваемый под торговой маркой HEXALEN®), ифосфамид (например, IFEX®), прокарбазин (например, MATULANE®), мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорозтамин гидрохлорид, продаваемый под торговой маркой MUSTARGEN®), стрептозоцин (например, ZANOSAR®) и тиотепа (также известный как тиофосфоамид, TSPA и TSPA, и продаваемый под торговой маркой THIOPLEX®).

Антибиотические противонеопластические средства являются нефозаспецифическими средствами, которые связываются с ДНК или интеркалируются в ДНК. Как правило, такое действие приводит к образованию стабильных комплексов ДНК или разрыву нитей, что нарушает обычную функцию нуклеиновых кислот, приводя к клеточной смерти. Примеры антибиотических противонеопластических средств включают в себя без ограничения актиномицины, такие как дактиномицин (например, COSMEGEN®), антрациклины, такие как даунорубицин (например, в виде липосомной инъекционной формы, такой как DAUNOXOME® или в виде инъекционного раствора, такого как CERUBIDINE®) и доксорубицин (например, RUBEX® или ADRIAMYCIN RDF®), и блеомицины (например, BLENOXANE®).

Иллюстративные антибиотики также включают в себя без ограничения доксорубицин (Adriamycin), липосомный доксорубицин (Doxil), митоксантрон (Novantrone), блеомицин (Blenoxane), даунорубицин (Cerubidine), липосомный даунорубицин (DaunoXome), дактиномицин (Cosmegen), эпирубицин (Ellence), идарубицин (Idamycin), пликамицин (Mithracin), митомицин (Mutamycin), пентостатин (Nipent), валрубицин (Valstar), доксорубицин (например, ADRIAMYCIN® и RUBEX®), блеомицин (например, LENOXANE®), даунорубицин (также известный как даунорубицин гидрохлорид, дауномицин и рубидомицин гидрохлорид, продаваемый под торговой маркой CERUBIDINE®), липосомный даунорубицин (липосому даунорубицин цитрата, продаваемую под торговой маркой DAUNOXOME), митоксантрон (также известный как DHAD, продаваемый под торговой маркой NOVANTRONE®), эпирубицин (например, ELENCE™), идарубицин (например, IDAMYCIN®, IDAMYCIN PFS®) и митомицин С (например, MUTAMYCIN®).

Противометаболические противонеопластические средства представляют собой фазоспецифические средства, которые действуют в S фазе (синтез ДНК) клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК или путем ингибирования синтеза пуриновых или пиримидиновых оснований и ограничения тем самым синтеза ДНК. Следовательно, S фаза не протекает, и следует клеточная смерть. Примеры противометаболических противонеопластических средств включают в себя без ограничения флуороурацил и его аналоги (например, 5-фтордезоксисуридин (флорсуридин), 5-фтордезоксисуридин моносульфат метотрексат), цитарабин (общеизвестный как Ага-С, доступный как CYTOSAR-U®) и его аналоги (например, азациитидин, 2',2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабин)), меркаптопурин (например, PURINETHOL®) и его аналоги (например, азатиоприн), тиогуанин (например, TABLOID®) и его аналоги (например, пентостатин, эритрогидрокси-нониладенин (EHNA), флударабин сульфат и кладрибин), гемцитабин (например, GEMZAR®) и метотрексат.

Иллюстративные противометаболические средства также включают в себя без ограничения флуороурацил (Adrucil), капецитабин (Xeloda), гидроксимочевину (Hydrea), меркаптопурин (Purinethol), пеметрексед (Alimta), флударабин (Fludara), неларабин (Arganon), кладрибин (Кладрибин Novaplus), клофарабин (Clolar), цитарабин (Cytosar-U), децитабин (Dacogen), липосомный цитарабин (DepoCyt), гидроксимочевину (Droxia), пралатрексат (Folotyn), флорсуридин (FUDR), гемцитабин (Gemzar), кладрибин (Leustatin), флударабин (Oforta), метотрексат (MTX, Rheumatrex), метотрексат (Trexall), тиогуанин (Tabloid), TS-1 или цитарабин (Tarabine PFS), кладрибин (2-хлордезоксиаденозин, продаваемый под торговой маркой LEUSTATIN®), 5-флуороурацил (продаваемый под торговой маркой ADRUCIL®), 6-тиогуанин (продаваемый под торговой маркой PURINETHOL®), пеметрексед (продаваемый под торговой маркой ALIMTA®), цитарабин (также известный как арабиносилцитозин (Ага-С), продаваемый под торговой маркой CYTOSAR-U®), липосомный цитарабин (также известный как Liposomal Aга-С, продаваемый под торговой маркой DEPOCYT™), децитабин (продаваемый под торговой маркой DACOGEN®), гидроксимочевину (продаваемую под торговыми марками HYDREA®, DROXIA™ и MYLOCEL™), флудара-

бин (продаваемый под торговой маркой FLUDARA®), флоксурин (продаваемый под торговой маркой FUDR®), кладрибин (также известный как 2-хлордезоксиаденозин (2-CdA), продаваемый под торговой маркой LEUSTATIN™), метотрексат (также известный как амептерин, метотрексат натрия (MTX), продаваемый под торговыми марками RHEUMATREX® и TREXALL™) и пентостатин (продаваемый под торговой маркой NIPENT®).

Иллюстративные детоксицирующие средства включают в себя без ограничения амифостин (Ethyol) и месна (Mesnex).

Иллюстративные интерфероны включают в себя без ограничения интерферон альфа-2b (Intron A) и интерферон альфа-2a (Roferon-A).

Иллюстративные поликлональные или моноклональные антитела включают в себя без ограничения трастузумаб (Herceptin), офатумумаб (Arzerra), бавецизумаб (Avastin), ритуксимаб (Rituxan), цетуксимаб (Erbix), панитумумаб (Vectibix), тозитумомаб/йод<sup>131</sup> тозитумомаб (Bexxar), алемтузумаб (Campath), иб-ритумомаб (Zevalin, In-111, Y-90 Zevalin), гемтузумаб (Mylotarg), экулизумаб (Soliris) и орденосуамаб.

Иллюстративные ингибиторы EGFR включают в себя без ограничения гефитиниб (Iressa), лапатиниб (Tykerb), цетуксимаб (Erbix), эрлотиниб (Tarceva), панитумумаб (Vectibix), PKI-166, канертиниб (CI-1033), матузуамаб (Emd7200) и ЕКВ-569.

Иллюстративные ингибиторы HER2 включают в себя без ограничения трастузумаб (Herceptin); лапатиниб (Tykerb) и АС-480.

Иллюстративные ингибиторы гистонацетилазы включают в себя без ограничения вориностат (Zolanza).

Гормоны и гормональные аналоги являются соединениями, применимыми для лечения злокачественных опухолей, при которых существует взаимосвязь между гормоном(ами) и ростом и/или отсутствием роста злокачественной опухоли. Примеры гормонов и гормональных аналогов, применимых при лечении злокачественных опухолей, включают в себя без ограничения адренокортикостероиды, такие как преднизон и преднизолон; аминоклутетимид, и другие ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, летрозол, ворозол и ексеместан; прогестины, такие как мегестрол ацетат; эстрогены и антиэстрогены, такие как фулвестран, флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерон ацетат, и 5-редуктазы, такие как финастерид и дутастерид; антиэстрогены, такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а также селективные модуляторы рецептора эстрогена (SERMS), такие как описанные в патентах США №№ 5681835, 5877219 и 6207716; высвобождающий гонадотропин гормон (GnRH) и его аналоги; а также агонисты и антагонисты LHRH, такие как гозерелин ацетат и лейпролид.

Иллюстративные гормоны также включают в себя без ограничения тамоксифен (Soltamox, Nolvadex), ралоксифен (Evista), мегестрол (Megace), лейпролид (Lupron, Lupron Depot, Eligard, Viadur), фулвестран (Faslodex), летрозол (Femara), трипторелин (Trelstar LA, Trelstar Depot), ексеместан (Aromasin), гозерелин (Zoladex), бикалутамид (Casodex), анастрозол (Arimidex), флуоксиместерон (Androxу, Halotestin), медроксипрогестерон (Provera, Depo-Provera), эстрамустин (Emcyt), флутамид (Eulexin), торемифен (Fareston), дегареликс (Firmagon), нилутамид (Nilandron), абареликс (Plenaxis) или тестостерон (Teslac).

Антимикротубулиновые или антимитотические средства, или митотические ингибиторы представляют собой фазоспецифические средства, активные против микротрубочек опухолевых клеток с ходе М фазы или фазы митоза клеточного цикла. Примеры антимикротубулиновых средств включают в себя без ограничения дитерпеноиды и алкалоиды барвинка. Примеры дитерпеноидов включают в себя без ограничения паклитаксел (например, TAXOL®) и его аналог доцетаксел (например, TAXOTERE®). Примеры алкалоидов барвинка включают в себя без ограничения винбластин (например, VELBAN®), винкрестин (например, ONCOVIN®) и винорелбин (например, НАВЕЛБИН®).

Иллюстративные митотические ингибиторы также включают в себя без ограничения паклитаксел (Taxol, Onxol, Абрахане), доцетаксел (Taxotere), винкрестин (Oncovin, Vincasar PFS), винбластин (Velban), эпопозид (Tопosar, Etoporphos, VePesid), тенипозид (Vumon), иксабепилон (Ixempга), нокодазол, эпотилон, винорелбин (Навелбин), камптотецин (СРТ), иринотекан (Camptosar), топотекан (Нусамтин), амсакрин и ламелларин D (LAM-D).

Иллюстративные ингибиторы MTOR также включают в себя без ограничения аверолимус (Afinitor), темсиролимус (Torisel), рапамун, ридафоролимус и AP23573.

Иллюстративные ингибиторы мультикиназы включают в себя без ограничения сорафениб (Nexavar), сунитиниб (Sutent), BIBW 2992, E7080, Zd6474, PKC-412, мотесаниб и AP24534.

Иллюстративные ингибиторы серин/треонинкиназы включают в себя без ограничения рубоксистерин, эрил/фасудил гидрохлорид, флавопиридол, селициклиб (CYC202, Roscovitrine), SNS-032 (BMS-387032), Pkc412, бриостатин, KAI-9803, SF1126, VX-680, Azd1152, Argy-142886 (AZD-6244), SCIO-469, GW681323, CC-401, CEP-1347 и PD 332991.

Ингибиторы серин/треонинкиназ также включают в себя блокаторы каскада MAP-киназы, которые включают в себя блокаторы Raf-киназ (rafk), регулируемых митогеном или внеклеточными сигналами киназ (MEK) и регулируемых внеклеточными сигналами киназ (ERK); а также блокаторы представите-

лей семейства протеинкиназы С, в том числе блокаторы PKC (альфа, бета, гамма, эпсилон, мю, лямбда, йота, зета), семейства киназ IкВ (IкKa, IкKb), семейства киназ PKB, представителей семейства киназ АКТ и TGF-бета-рецепторных киназ. Ингибиторы серин/треонинкиназ также описаны в *J. Biochem.* 126, 799 (1999), *Biochem. Pharmacol.* 60, 1101 (2000); *Cancer Surveys* 27, 41 (1996); *Cancer Treatment Res.* 78, 3 (1995); *Bioorg. Med. Chem. Letters* 10, 223 (2000); патенте США № 6268391 и *Int. J. Cancer* 88, 44 (2000).

Тирозинкиназы (также нерецепторные тирозинкиназы) включают в себя без ограничения cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (киназу фокальной адгезии), тирозинкиназу Брутона и Bcr-Abl. Ингибиторы нерецепторной тирозинкиназы описаны в *J. Hematomepanu Stem Cell Res.* 8, 465 (1999), и *Annual Rev. Immunol.* 15, 371 (1997).

Иллюстративные ингибиторы тирозинкиназы также включают в себя без ограничения эрлотиниб (Tarceva), гефитиниб (Iressa), иматиниб (Gleevec), сорафениб (Nexavar), сунитиниб (Sutent), трастузумаб (Герцептин), бавецизумаб (Avastin), ритуксимаб (Rituxan), лапатиниб (Tykerb), цетуксимаб (Erbitux), панитумумаб (Vectibix), аверолимус (Afinitor), алемтузумаб (Campath), гемтузумаб (Mylotarg), темсиролимус (Tolisel), пазопаниб (Votrient), дасатиниб (Sprycel), нилотиниб (Tasigna), ваталаниб (Ptk787, ZK222584), CEP-701, SU5614, MLN518, XL999, VX-322, Azd0530, BMS-354825, SKI-606 CP-690, AG-490, WHI-P154, WHI-P131, AC-220 и AMG888.

Иллюстративные ингибиторы VEGF/VEGFR включают в себя без ограничения бавецизумаб (Avastin), сорафениб (Nexavar), сунитиниб (Sutent), ранибизумаб, пегаптаниб и вандетиниб, акситиниб, бриваниб аланинат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат, также известный как BMS-582664), мотесаниб (TST-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид) и пасиреотид (также известный как SO 230).

Ингибиторы представителей семейства фосфотидилинозитол-3-киназ, в том числе блокаторы Pkinase, ATM, DNA-PK и Ku, также могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой. Такие ингибиторы обсуждаются в *Curr. Opin. Immunol.* 8, 412 (1996); *Oncogene* 17, 3301 (1998); *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 29, 935 (1997); и *Cancer Res.* 60, 1541 (2000).

Иллюстративные ингибиторы киназы также включают в себя без ограничения бавецизумаб (нацеливается на VEGF), BIBW 2992 (нацеливается на EGFR и Erb2), цетуксимаб/Erbitux (нацеливается на Erb1), иматиниб/Gleevec (нацеливается на Bcr-Abl), трастузумаб (нацеливается на Erb2), гефитиниб/Iressa (нацеливается на EGFR), ранибизумаб (нацеливается на VEGF), пегаптаниб (нацеливается на VEGF), эрлотиниб/Tarceva (нацеливается на Erb1), нилотиниб (нацеливается на Bcr-Abl), лапатиниб (нацеливается на Erb1 и Erb2/Her2), GW-572016/лапатиниб дитозилат (нацеливается на HER2/Erb2), панитумумаб/Vectibix (нацеливается на EGFR), вандетиниб (нацеливается на RET/VEGFR), E7080 (нацеливается на несколько мишеней, в том числе RET и VEGFR), герцептин (нацеливается на HER2/Erb2), PKI-166 (нацеливается на EGFR), канертиниб/CI-1033 (нацеливается на EGFR), сунитиниб/SU-11464/Sutent (нацеливается на EGFR и FLT3), матузумаб/Emd7200 (нацеливается на EGFR), EKV-569 (нацеливается на EGFR), Zd6474 (нацеливается на EGFR и VEGFR), PKC-412 (нацеливается на VEGFR и FLT3), ваталаниб/Ptk787/ZK222584 (нацеливается на VEGFR), CEP-701 (нацеливается на FLT3), SU5614 (нацеливается на FLT3), MLN518 (нацеливается на FLT3), XL999 (нацеливается на FLT3), VX-322 (нацеливается на FLT3), Azd0530 (нацеливается на SRC), BMS-354825 (нацеливается на SRC), SKI-606 (нацеливается на SRC), CP-690 (нацеливается на JAK), AG-490 (нацеливается на JAK), WHI-P154 (нацеливается на JAK), WHI-P131 (нацеливается на JAK), сорафениб/Nexavar (нацеливается на RAF-киназу, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, KIT, FLT-3 и RET), дасатиниб/Sprycel (BCR/ABL и Src), AC-220 (нацеливается на Flt3), AC-480 (нацеливается на все белки HER, "panHER"), мотесаниб дисульфат (нацеливается на VEGF1-3, PDGFR и c-kit), деносумаб (нацеливается на RANKL, ингибирует SRC), AMG888 (нацеливается на HER3) и AP24534 (нацеливается на несколько мишеней, в том числе Flt3).

Иллюстративные нацеливающиеся на микротрубочки лекарственные средства включают в себя без ограничения паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, нокодазол, эпотилоны и навелбин.

Иллюстративные ингибирующие топоизомеразу лекарственные средства включают в себя без ограничения тенипозид, этопозид, адриамицин, камптотецин, даунорубин, дактиномицин, митоксантрон, амсакрин, эпирубицин и идарубицин.

Дополнительные ингибирующие топоизомеразу лекарственные средства включают в себя ингибиторы топоизомеразы II, такие как эпиподофиллотоксины. Примеры эпиподофиллотоксинов включают в себя без ограничения этопозид (VP-16, VePESID®) и тенипозид (VM-26, VUMON®).

Иллюстративные таксаны или производные таксана включают в себя без ограничения паклитаксел и доцетаксел.

Антитела-антагонисты связывания рецепторной киназы с лигандом могут также служить ингибиторами. Примеры включают в себя специфическое в отношении EGFR антитело Imclone C225 (см. *Cancer Treat. Rev.* 26, 269 (2000)), специфическое в отношении erbB2 антитело Herceptin® (см. *Breast Cancer Res.* 2, 176 (2000)) и специфическое в отношении VEGFR2 антитело 2CB (см. *Cancer Res.* 60, 5117 (2000)).

Антиангиогенные терапевтические средства, включающие в себя ингибиторы связанной с ангиоге-

незом нерцепторной МЕК, также могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой. Антиангиогенные средства включают в себя, такие как те, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов (например, бавецизумаб [Avastin™]), и соединения, которые действуют по другим механизмам (например, линомид, ингибиторы функции интегрина  $\alpha v \beta 3$ , эндостатин и ангиостатин).

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя блокаторы домена SH2/SH3, которые нарушают связывание домена SH2 или SH3 в ряде ферментов или адаптерных белков, в том числе p85 субъединицы PI3-K, в киназах семейства Src, адаптерных молекулах (She, Crk, Nek, Grb2) и Ras-GAP. Блокаторы домена SH2/SH3 в качестве противораковых лекарственных средств обсуждаются J. Pharm. Toxicol. Methods 34, 125 (1995).

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя ингибиторы передачи сигнала миоинозитола, такие как блокаторы фосфолипазы C и аналоги миоинозитола. Такие ингибиторы сигнала описаны в New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя ингибиторы онкогена Ras, в том числе ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранилгеранилтрансферазы и СААХ протеаз, а также антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и иммунотерапевтические средства. Такие ингибиторы обсуждаются в J. Bio-med. Sci. 7, 292 (2000); Curr. Opin. Lipidology 9, 99 (1998); и BioChim. Biophys. Acta, 1423, 19 (1989).

Дополнительные иллюстративные общие химиотерапевтические, противонеопластические или противоопролиферативные средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя без ограничения алтретамин (Hexalen), изотретиноин (Accutane, Amnesteem, Claravis, Sotret), третиноин (Vesanoid), азациитидин (Vidaza), бортезомиб (Velcade) аспарагиназу (Elspar), левамизол (Ergamisol), митотан (Lysodren), прокарбазин (Matulane), пэгаспаргазу (Oncaspar), денилейкин-дифтитокс (Ontak), порфирин (Photofrin), альдеслейкин (Proleukin), леналидомид (Revlimid), бексаротен (Targretin), талидомид (Thalomid), темсиролимус (Torisel), триоксид мышьяка (Trisenox), вертепорфин (Visudyne), мимозин (Leucenol), (1 М тегафур - 0,4 М 5-хлор-2,4-дигидроксипиримидин - 1 М оксонат калия) и ловастатин.

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя противовирусные средства, в том числе без ограничения ингибиторы вируса гепатита В (HBV), ингибиторы протеазы вируса гепатита С (HCV), ингибиторы полимеразы HCV, ингибиторы HCV NS4A, ингибиторы HCV NS5 A, ингибиторы HCV NS5b и ингибиторы вируса иммунодефицита человека (HIV).

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя антигены или адьюванты, в том числе без ограничения костимуляторную молекулу B7, интерлейкин-2, интерферон- $\gamma$ , GM-CSF, антагонисты CTLA-4, лиганд OX-40/OX-40, лиганд CD40/CD40, сарграмостим, левамизол, вирус осповакцины, бациллу Кальмета-Герена (BCG), липосомы, квасцы, полный или неполный адьювант Фрейнда, детоксифицированные эндотоксины, минеральные масла, поверхностно-активные вещества, такие как липолецитин, плурониновые многоатомные спирты, полианионы, пептиды и масляные или углеводородные эмульсии. Согласно одному варианту осуществления адьюванты, такие как гидроксид алюминия или сульфат алюминия, могут быть добавлены для усиления способности вакцины запускать, усиливать или пролонгировать иммунный ответ. Согласно одному варианту осуществления также могут быть использованы дополнительные материалы, такие как цитокины, хемокины и последовательности бактериальных нуклеиновых кислот, такие как CpG, агонист toll-подобного рецептора (TLR) 9, а также дополнительные агонисты для TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR9, в том числе липопроtein, LPS, монофосфорилипид А, липотейхоевая кислота, имиквимод, резиквимод и, кроме того, агонисты гена I, индуцируемого ретиноевой кислотой I (RIG-I), такие как poly I:C.

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя цитотоксические средства, в том числе без ограничения триоксид мышьяка (TRISENOX®), аспарагиназа (также известная как L-аспарагиназа и L-аспарагиназа Erwinia, продаваемая под торговыми марками ELSPAR® и KIDROLASE®).

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя ретиноиды, в том числе без ограничения алитретиноин (продаваемый под торговой маркой PANRETIN®), третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота, также известная как ATRA, продаваемая под торговой маркой VESANOID®), изотретиноин (13-c/s-ретиноевая кислота, продаваемая под торговыми марками ACCUTANE®, AMNESTEEM®, CLARAVIS®, CLARUS®, DECUTAN®, ISOTANE®, IZOTECH®, ORATANE®, ISOTRET® и SOTRET®) и бексаротен (продаваемый под торговой маркой TARGRETIN®).

Дополнительные иллюстративные химиотерапевтические средства, которые могут быть использо-

ваны в комбинации с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, включают в себя без ограничения абиратерон ацетат, алтретамин, ангидровинбластин, ауристин, бексаротен, бикалутамид, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифенил)бензен сульфонамид, блеомицин, N,N-диметил-L-валил-L-валил-N-метил-L-валил-L-пролил-1-L-пролин-трет-бутиламид, кахектин, цемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамид, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксиде-8'-норвин-калейкобластин, доцетаксел, доксетаксел, циклофосфамид, карбоплатин, кармустин, цисплатин, криптофицин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин (DTIC), дактиномицин, даунорубин, децитабин, доластатин, доксорубин (адриамицин), этопозид, 5-флуороурацил, финастерид, флутамид, гидроксимочевину и таксаны, мфосфамид, лиарозол, лонидамин, ломустин (CCNU), MDV3100, мехлорэтамин (азотистый иприт), мелфалан, мивобулин изетионат, ризоксин, сертенеф, стрептозоцин, митомицин, метотрексат, таксаны, нилутамид, онапристон, паклитаксел, пембролизумаб, преднемустин, прокарбазин, RPR109881, страмустин сульфат, тамоксифен, тасо-нермин, таксол, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин сульфат и винфлюнин.

Дополнительные терапевтические средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, также включают в себя ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла, проапоптотические средства, ингибиторы PARP, терапевтические средства контрольных точек и иммунные модуляторы.

Ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла ингибируют молекулы, вовлеченные в контроль клеточного цикла. Семейство протеинкиназ, называемых циклинзависимыми киназами (CDK), и их взаимодействие с семейством белков, называемых циклинами, контролирует прохождение эукариотического клеточного цикла. Координация активации и инактивации различных комплексов циклин/CDK необходима для нормального прохождения клеточного цикла. Несколько ингибиторов передачи сигнала клеточного цикла находятся в стадии разработки. Например, примеры циклинзависимых киназ, включая CDK2, CDK4 и CDK6, и их ингибиторов описаны в *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215 (2000).

Терапевтические средства, используемые в проапоптотических режимах (например, антисмысловые олигонуклеотиды bcl-2), также могут быть использованы в комбинации соединений в соответствии с настоящей заявкой.

Используемый в настоящем документе термин "ингибиторы PARP" относится к группе фармакологических ингибиторов фермента поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP). Иллюстративные ингибиторы PARP включают в себя без ограничения олапариб (AZD-2281, Lynparza® компании Astra Zeneca), рупапариб (PF-01367338, Rubraca® компании Clovis Oncology), нирапариб (MK-4827, Zejula® компании Tesaro), талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), олапариб (AZD-2281), олапариб TOPARP-A, рупапариб (PF-01367338, AGO14699), CEP 9722, E7016 (разработанный компанией Eisai), BGB-2901, инипариб (BSI201) и 3-аминобензамид.

Средства, используемые в иммунотерапевтических режимах, также могут быть применимы в комбинации с соединениями в соответствии с настоящей заявкой. Иммунотерапевтические подходы, в том числе *ex vivo* и *in vivo* подходы для усиления иммуногенности опухолевых клеток больного, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, подходы со снижением энергии Т-клеток, подходы с использованием трансфицированных иммунных клеток, например, трансфицированных цитокинами дендритных клеток, подходы с использованием трансфицированных цитокинами линий опухолевых клеток и подходы с использованием антиидиотипических антител.

Используемый в настоящем документе термин "терапия ингибиторами контрольных точек" относится к форме иммунотерапии лечения злокачественной опухоли, которая нацелена на иммунные контрольные точки, ключевые регуляторы иммунной системы, которые стимулируют или ингибируют ее действия, что может позволить опухолям защищать себя от атак иммунной системы. Терапия контрольных точек может блокировать ингибиторные контрольные точки, восстанавливая функцию иммунной системы.

Используемый в настоящем документе термин "иммунные-модуляторы" или "иммуномодуляторы" относится к любому веществу, в том числе к моноклональным антителам, которое влияет на иммунную систему. Иммуномодуляторы могут быть использованы в качестве противонепластических средств для лечения злокачественной опухоли. Например, иммунные модуляторы включают в себя без ограничения антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб (YERVOY) и антитела против PD-1 (Opdivo/ниволумаб и Keytruda/пембролизумаб). Другие иммуномодуляторы включают в себя без ограничения антитела ICOS, антитела OX-40, антитела PD-L1, антитела LAG3, антитела TIM-3, антитела 41BB и антитела GITR.

Пути CTLA-4 и PD-1 являются важными негативными регуляторами иммунного ответа. Активированные Т-клетки активируют CTLA-4, который связывается на антигенпрезентирующих клетках и ингибирует Т-клеточную стимуляцию, экспрессию гена IL-2 и Т-клеточную пролиферацию. PD-1 связывается с активными Т-клетками и подавляет Т-клеточную активацию. Антагонисты PD-1 продемонстрировали противоопухолевые эффекты. Антагонисты путей CTLA-4 и PD-1, которые могут быть использованы в комбинации с соединениями в соответствии с настоящей заявкой, включают в себя ипилимумаб, треме-

лимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, CT-011, AMP-224 и MDX-1106.

Используемые в настоящем документе термины "ингибиторы PD-1" и "ингибиторы PD-L1" относятся к группе ингибиторов контрольных точек или ингибиторов иммунных контрольных точек, применимых в лечении злокачественной опухоли. Оба PD1 и PD-L1 представляют собой белки, присутствующие на поверхности клеток. Ингибиторы PD-1 и PD-L1 действуют с ингибированием связи лиганда программируемой смерти (PD-L1) с его рецептором, белок программируемой смерти клетки 1 (PD-1). Иллюстративные ингибиторы PD-1 и/или PD-L1 включают в себя без ограничения ниволумаб (Opdivo), пембролизумаб (МК-3475 или ламбролизумаб, Keytruda), атезолизумаб (Tecentriq), авелумаб (Bavencio), дурвалумаб (Imfinzi), пидилизумаб, AMP-224, AMP-514, PDR001, цемиплимаб, BMS-936559 и СК-301.

Антитела против PD-L1 и способы их получения известны в уровне техники. Такие антитела против PD-L1 могут быть поликлональными или моноклональными, и/или рекомбинантными, и/или гуманизированными. Иллюстративные антитела против PD-L1 раскрыты в патентах США №№ 8217149, 8383796, 8552154, 9212224 и 8779108, а также в публикациях заявок на выдачу патентов США №№ 20110280877, 20140341902 и 20130045201. Дополнительные иллюстративные антитела против PD-L1 (также называемые CD274 или B7-H1) и способы применения раскрыты в патентах США №№ 7943743, 8168179 и 7595048, в WO 2014055897, WO 2016007235, а также в публикациях заявок на выдачу патентов США №№ 20130034559 и 20150274835. Согласно одному варианту осуществления антитело против PD-L1 представляет собой BMS-936559 (MDX-1105), MPDL3280A (RG7446), MEDI4736, TECENTRIQ™ (атезолизумаб), YW243.55.S70, MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, или MSB0010718C, или антитело, которое содержит V<sub>H</sub> и V<sub>L</sub>, описанное в WO 2013019906 (например, SEQ ID NO: 21 и 24 в указанном документе). Примеры антител против PD-L1 и способы их получения также описаны в WO 2010077634, WO 2007005874, WO 2011066389, WO 2013019906, WO 2010077634, в патентах США №№ 8217149 и 8383796, а также в публикации заявки на выдачу патента США №2013034559.

Антагонисты PD-1 или ингибиторы PD-1 относятся к любому химическому соединению или биологической молекуле, которые блокируют связывание PD-L1, экспрессированного в клетке злокачественной опухоли, с PD-1, экспрессированным в иммунной клетке (Т-клетке, В-клетке или НКТ-клетке), и предпочтительно также блокируют связывание PD-L2, экспрессированного в клетке злокачественной опухоли, с экспрессированным в иммунной клетке PD-1. Альтернативные названия или синонимы PD-1 и его лигандов включают в себя PDCD1, PD1, CD279 и SLEB2 для PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 и B7-H для PD-L1, а также PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc и CD273 для PD-L2. Аминокислотные последовательности человеческого PD-1 могут быть найдены в NCBI локусе № NP\_005009. Аминокислотные последовательности человеческих PD-L1 и PD-L2 могут быть найдены в NCBI локусах №№ NP\_054862 и NP\_079515, соответственно.

Антагонисты PD-1 включают в себя моноклональное антитело (mAb) или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и предпочтительно специфически связывается с человеческим PD-1 или человеческим PD-L1. mAb может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело или химерное антитело и может включать в себя человеческую константную область. Согласно некоторым вариантам осуществления человеческая константная область выбрана из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и согласно предпочтительным вариантам осуществления человеческая константная область представляет собой константную область IgG1 или IgG4. Согласно некоторым вариантам осуществления антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из Fab, Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, scFv и Fv фрагментов.

Примеры mAb, которые связываются с человеческим PD-1, описаны в патентах США №№ 7488802, 7521051, 8008449, 8354509 и 8168757, в WO 2004004771, WO 2004072286, WO 2004056875, а также в публикации заявки на выдачу патента США № 20110271358. Согласно одному варианту осуществления mAb против человеческого PD-1, применимые в качестве антагонистов PD-1, включают в себя МК-3475, ниволумаб, гуманизированные антитела h409A11, h409A16 и h409A17, которые описаны в WO 2008156712, и AMP-514.

Другие антагонисты PD-1, применимые в каком-либо из аспектов и вариантов осуществления настоящей заявки, включают в себя иммуноадгезин, который специфически связывается с PD-1 и предпочтительно специфическими связывается с человеческим PD-1, например, белок слияния, содержащий внеклеточную или связывающую PD-1 часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью, такой как Fc-область молекулы иммуноглобулина. Примеры молекул иммуноадгезии, которые специфически связываются с PD-1, описаны в WO 2010027827 и WO 2011066342. Согласно одному варианту осуществления антагонисты PD-1 включают в себя AMP-224 (также известный как B7-DCIg), который является белком слияния PD-L2-Fc и связывается с человеческим PD-1.

Согласно одному варианту осуществления антитело против PD-1 представляет собой KEYTRUDA/пембролизумаб, раскрываемый в патенте США № 8168757, или Opdivo/ниволумаб (также известный как BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538, раскрываемый в патенте США № 8008449).

Согласно одному варианту осуществления антагонист CTLA-4 представляет собой Yervoy (ипилиумаб), описанный в патентах США №№ 6984720 и 7605238.

Дополнительные примеры других терапевтических средств (противоопластических средств) для

применения в комбинации или в совместном введении с соединением в соответствии с настоящей заявкой включают в себя антитела против ICOS. Агонистические антитела против ICOS или связывающих ICOS белков раскрыты в WO 2012013004, WO 2014033327, WO 2016120789, в публикациях заявок на выдачу патентов США №№ 20160215059 и 20160304610, например, SEQ ID NO: 1-6, или непосредственный их эквивалент, раскрываемый в WO 2016120789, домен V<sub>H</sub>, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 7, раскрываемой в WO 2016120789, и/или домен V<sub>L</sub>, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 8, раскрываемой в WO 2016120789.

Дополнительные примеры других терапевтических средств (противоопластических средств) для применения в комбинации или в совместном введении с соединением в соответствии с настоящей заявкой включают в себя антитела против OX40. Такие антитела описаны в WO 2012027328, WO 2013028231 (например, антитело, содержащее V<sub>L</sub>, имеющую последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 10, и/или V<sub>H</sub>, имеющую последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную по отношению к SEQ ID NO: 4 в упомянутых документах).

Дополнительные примеры других терапевтических средств (противоопластических средств) для применения в комбинации или в совместном введении с соединением в соответствии с настоящей заявкой включают в себя иммуностимулирующие средства. Используемый в настоящем документе термин "иммуностимулирующее средство" относится к любому средству, которое может стимулировать иммунную систему. Используемые в настоящем документе иммуностимулирующие средства включают в себя без ограничения вакцинные адъюванты, такие как агонисты Toll-подобных рецепторов, Т-клеточные блокаторы контрольных точек, такие как mAb против PD-1 и CTL4, и Т-клеточный агонист контрольных точек, такой как агонистические mAb против OX-40 и ICOS. Используемый в настоящем документе термин "иммуностимулирующее средство" относится к любому средству, которое может стимулировать иммунную систему. Используемые в настоящем документе иммуностимулирующие средства включают в себя без ограничения вакцинные адъюванты.

Согласно одному варианту осуществления агонисты TLR включают в себя без ограничения Pam3Cys, агонист TLR1/2; CFA, агонист TLR2; MALP2, агонист TLR2; Pam2Cys, агонист TLR2; FSL-I, агонист TLR-2; Hib-OMP, агонист TLR-2; полиинозиновую:полицитидиловую кислоту (Poly I:C), агонист TLR3; полиаденозин-полиуридилловую кислоту (poly AU), агонист TLR3; полиинозиновую-полицитидиловую кислоту, стабилизированную поли-L-лизином и карбоксиметилцеллюлозой (Hiltonol), агонист TLR3; бактериальный флагеллин, агонист TLR5; имиквимод, агонист TLR7; резиквимод, агонист TLR7/8; локсорбин, агонист TLR7/8; и неметилованный динуклеотид CpG (CpG-ODN), агонист TLR9. Дополнительные агонисты TLR включают в себя без ограничения аминокилглюкозаминидфосфаты (AGP). Примером встречающегося в природе агониста TLR4 является бактериальный LPS. Примером полусинтетического агониста TLR4 является монофосфориллипид А (MPL). Дополнительные производные AGP раскрыты в патентах США №№ 7129219, 6525028 и 6911434.

Согласно одному варианту осуществления иммуностимулирующее средство для применения в комбинации с соединениями в соответствии с настоящей заявкой представляет собой агонист TLR4. Согласно одному варианту осуществления агонист TLR4 представляет собой CRX-601, CRX-527 или CRX 547. Другие варианты осуществления включают в себя AGP, такие как CRX 602 или CRX 526.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть объединены с другими терапевтическими средствами, которые, по своей адъювантной природе, могут действовать со стимулирующей иммунной системы в ответ на антигены злокачественной опухоли, присутствующие в инактивированной(ых) опухолевой(ых) клетке(ах). Такие адъюванты включают в себя без ограничения липиды, липосомы, инактивированные бактерии, которые индуцируют врожденный иммунитет (например, инактивированные или аттенуированные *Listeria monocytogenes*), композиции, которые опосредуют активацию врожденного иммунитета через (NOD)-подобные рецепторы (NLR), основанные на индуцируемом ретиновой кислотой гене (RIG)-1-подобные рецепторы (RLR) и/или лектиновые рецепторы С-типа (CLR). Примеры PAMP включают в себя липопротеины, липопротеиды, пептидогликаны, зимосан, липополисахариды, нейссерияльные порины, флагеллин, профиллин, галактоцерамид, мурамилдипептид. Пептидогликаны, липопротеины и липотейхоевые кислоты являются компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий. Липополисахариды экспрессируются большинством бактерий, при этом одним из примеров является MPL. Флагеллин относится к структурному компоненту бактериального жгутика и секретируется патогенными и комменсальными бактериями, α-галактозилцерамид (α-GalCer) является активатором натуральных киллерных Т-клеток (NKT). Мурамилдипептид представляет собой биоактивный пептидогликановый мотив, общий для всех бактерий.

Дополнительные примеры других терапевтических средств (противоопластических средств) для применения в комбинации или в совместном введении с соединением в соответствии с настоящей заявкой включают в себя ингибиторы IDO (например, эпакадостат, раскрываемый в патенте США № 8034953), ингибиторы CD73 и антагонисты аденозина A2a и A2b.

Согласно одному варианту осуществления соединения могут быть введены в комбинации с одним или несколькими отдельными фармацевтическими средствами, например химиотерапевтическим сред-

вом, иммунотерапевтическим средством или вспомогательным терапевтическим средством.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, применимым для предупреждения или лечения бактериальных и вирусных инфекций. Примеры таких средств включают в себя без ограничения ингибиторы полимеразы, такие как раскрываемые в WO 2004037818 и WO 2006045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, а также раскрываемые в WO 2006018725, WO 2004074270, WO 2003095441, в публикации заявки на выдачу патента США № 20050176701, в WO 2006020082, WO 2005080388, WO 2004064925, WO 2004065367, WO 2003007945, WO 2002004425, WO 2005014543, WO 2003000254, EP 1065213, WO 2001047883, WO 2002057287, WO 2002057245; ингибиторы репликации, такие как ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, цидофовир, ламивудин и подобные средства; ингибиторы протеаз, такие как ингибиторы протеазы HIV саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, брекранавир, атазанавир, типранавир, палинавир, лазинавир, и ингибиторы протеазы HCV BILN2061, VX-950, SCH503034 и подобные средства; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставидин, адефовир, адефовир дипивоксил, фозивудин, тодоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвудитабин, тенофовир диспроксил фумарат, тенофовир алафенамид фумарат/гемифумарат и подобные средства; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (в том числе средство, обладающее антиоксидантной активностью, такое как иммунокал, олтипраз и т. п.), такие как невирапин, делавирдин, эфавиренц, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, TMC-278, TMC-125, этравирин рилпивирин и подобные средства; ингибиторы проникновения, такие как энфувиртид (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix и подобные средства; ингибиторы интегразы, такие как долутегравир, элвитегравир, ралтегравир L-870,180 и подобные средства; ингибиторы почкования, такие как PA-344, PA-457 и подобные средства; ингибиторы хемокиновых рецепторов, такие как викривирок (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравирок (UK-427,857), TAK449, а также те, которые раскрыты в WO 2002074769, WO 20040054974, WO 2004055012, WO 2004055010, WO 2004055016, WO 2004055011 и WO 2004054581, и подобные средства; усилители фармакокинетических параметров, такие как кобицистат; ингибиторы нейраминидазы, такие как CS-8958, занамивир, оселтамивир, перамивир и подобные средства; блокаторы ионных каналов, такие как амантадин или римантадин и подобные средства; а также интерферирующую РНК, антисмысловые олигонуклеотиды и такие как ISIS-14803 и подобные средства; противовирусные агенты с неустановленным механизмом действия, например, раскрываемые в WO 2005105761, WO 2003085375, WO 2006122011, рибавирин и подобные средства.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, которое может быть применимо в лечении связанных с саркомой Капоши герпесвирусных инфекций (KSHV и связанных с KSHV), в том числе без ограничения химиотерапевтические средства, такие как блеомицин, винбластин, винкристин, циклофосфамид, преднизон, алитретиноин и липосомные антрациклины, такие как доксорубин, даунорубин, иммунотерапевтические средства, такие как ритуксимаб, тоцилизумаб, силтуксимаб и другие, такие как паклитаксел и рапамицин.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, которое может быть применимо в лечении инфекции TB (*Mycobacterium tuberculosis*) и туляремии (*Francisella tularensis*), в том числе без ограничения пероральные средства первой линии, такие как изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин, рифабутин; инъекционные средства, в том числе канамицин, амикацин, капреомицин, стрептомицин; фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин; пероральные бактериостатические средства, такие как пара-аминосалициловая кислота, циклосерин, теризидон, тионамид, протионамид; SQ-109 PNU-100480, рифапентин, ленизолид, PA-824, AZD5847, гатифлоксацин, моксифлоксацин, Sirturo (бедаквилин), деламанид (OPC-67683), а также средства с неопределенным механизмом действия в лечении устойчивого к лекарственному средству TB, в том числе клофазимид, линезолид, амоксициллин/клавуланат, тиацетазон, имипенем/циластатин, изониазид при высокой дозе, кларитромицин и ципрофлоксацин.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним противомикробным средством (таким как изониазид (INH), этамбутол (Mycambutol®), рифампин (Rifadin®) и пиразинамид (PZA)), бактерицидным антибиотиком (таким как рифабутин (Mycobutin®) или рифапентин (Priftin®)), аминогликозидом (Capreomycin®), фторхинолоном (левофлоксацином, моксифлоксацином, офлоксацином), тиамидом (этионамидом), циклоспорином (Sandimmune®), пара-аминосалициловой кислотой (Paser®), циклосерином (Seromycin®), канамицином (Kantrex®), стрептомицином, биомицином, капреомицином (Capastat®), бедаквилин фумаратом (Sirturo®), оксазолидиноном (Sutezolid®), PNU-100480 или деламанидом (OPC-67683).

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, которое может быть применимо в лечении инфекции Chlamydia, в том числе без ограничения азитромицин, доксициклин, эритромицин, левофлоксацин и

офлоксацин.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, которое может быть применимо в лечении инфекции Plasmodium, в том числе без ограничения хлорохин, атоваквон-прогуанил, артемизинин-лумефантрин, мефлохин, хинин, хинидин, доксоциклин, циндамицин, артезунат и примакхин.

В лечении амиотрофического латерального склероза (ALS) соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с блокатором глутамата (Riluzole (Rilutek®)), хинидином (Nuedexta®), антихолинергическими средствами (Amitriptyline®, Artane®, скополаминный пластырь (Transderm Scop®)), симпатомиметиками (псевдоэфедрином), муколитическими средствами (гвайфенезином) или анальгетиками (трамадолом (Ultram®); кеторолаком (Toradol®); морфином или фентаниловым пластырем (Duragesic®)).

В лечении рассеянного склероза соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с кортикостероидами (преднизолоном, метилпреднизолоном), интерфероном бета 1-А (Avonex®, Extavia®, Rebif®, Betaseron®), пэгинтерфероном бета-1А (Plegridy®), глитирамер ацетатом (Сорахопе®); глитирамер ацетатом (Glatopa® - непатентованным эквивалентом Сорахопе); диметилфумаратом (Tecfidera®); финголимодром (Gilenya®); терифлуноmidом (Aubagio®); дальфампридином (Амруга®); даклизумабом (Zinbryta); алемтузумабом (Lemtrada®); натализумабом (Tysabri®) или митоксантрон гидрохлоридом (Novantrone®).

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с одними или несколькими вакцинами или иммуногенными антигенами, применимыми в предупреждении или лечении вирусных инфекций. Такие вакцины или иммуногенные антигены включают в себя без ограничения полученные из патогена белки или частицы, такие как аттенуированные вирусы, вирусные частицы и вирусные белки, как правило, используемые в качестве иммуногенных веществ. Примеры вирусов и вирусных антигенов включают в себя без ограничения полиовирусы, Coronaviridae и коронавирусы, риновирус (все подтипы), аденовирусы (все подтипы), вирусы гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатита D, папилломавирус человека (включая все подтипы), вирусы бешенства, Т-лимфотропный вирус человека (все подтипы), вирус краснухи, вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки А (все подтипы), вирус Коксаки В (все подтипы), энтеровирусы человека, вирусы герпеса, в том числе цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирусы герпеса человека (все подтипы), вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, вирус иммунодефицита человека (HIV) (все подтипы), вирус Эпштейна-Барр, реовирусы (все подтипы), филовirusы, в том числе вирус, вызывающий "марбургскую болезнь", и вирус Эбола (все штаммы), аренавирусы, в том числе вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса, вирус Хунин и вирус Мачу-по, арбовирусы, в том числе вирус Западного Нила, вирусы денге (все серотипы), вирус Зика, вирус колорадской клещевой лихорадки, вирус Синдбис, Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, вирусы оспы, в том числе ортопоксвирус (вирус натуральной оспы, вирусы оспы обезьян, вирус осповакцины, вирус коровьей оспы), Yatapoxvirus (танапоксвирус, вирус опухоли обезьян Яба), парапоксвирус, Molluscipoxvirus, вирус желтой лихорадки, хантавирусы, в том числе Хантаан, Сеул, Добрава, Син Номбре, Пуумала и Добрава-подобный Сааремаа, вирусы парагриппа человека и вирусы гриппа (все типы), вирусы гриппа НИМ и свиного гриппа, респираторный синцитиальный вирус (все подгруппы), ротавирусы, в том числе ротавирусы человека А-Е, ротавирус крупного рогатого скота, ротавирус макака резус, полиомавирусы, в том числе вирус обезьяны 40, вирус JC, вирус BK, колтивирусы, вирус Аях, кальцивирусы, а также Parvoviridae, в том числе депендоввирус, парвовирус и эритровирус.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством, которое может быть применимо в предупреждении или лечении вирусных инфекций, например, иммунные терапевтические средства (например, интерферон или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов, агонисты или антагонисты цитокина и подобные средства); а также терапевтические вакцины, противифиброзные средства, противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды или NSAID (нестероидные противовоспалительные средства) и подобные средства.

Соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с другими противовоспалительными средствами, в том числе с пероральными или местными кортикостероидами, средствами против TNF, 5-аминосалициловой кислотой и месаламиновыми препаратами, гидроксихлорохином, тиопуринами, метотрексатом, циклофосфамидом, циклоспорином, ингибиторами кальциневрина, микофеноловой кислотой, ингибиторами mTOR, ингибиторами JAK, ингибиторами Syk, противовоспалительными биологическими средствами, в том числе биологическими средствами против IL6, средствами против IL1, биологическими средствами против IL7, против CD22, средствами против интегрина, биологическими средствами против IFN $\alpha$ , против CD20 или CD4 и другими ингибиторами цитокина или биологическими средствами для Т-клеточных или В-клеточных рецепторов или интерлейкинов.

Например, в лечении системной красной волчанки и связанных с волчанкой нарушений соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации по меньшей мере с одним

другим терапевтическим средством, в том числе с кортикостероидом (таких как преднизолон (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), иммуносупрессивным средством (таким как метотрексат (Rheumatrex®, Trexall®), дексаметазон (Decadron®, Solurex®), микофенолата мофетиллом (Cellcept®), Tacrolimus®, Sirolimus®), В-клеточной терапией (белimumабом (Benlysta®), В-клеточным ингибитором (Atacicept®, Apratuzumab® (антителом против CD22), SBI-087 (антителом против CD20), антителом против BAFF (LY2127399, A623), Velcade®), азатиоприном (Azasan®, Imuran®), триамцинолоном (Clinacort®, Kenalog-10®), гидроксихлорохином (Plaquenil®), талидомидом (Immunoпрin®, Contergan®), иммуноглобулиновой терапией (HyQiva®, Flebogamma®, Gamunex®, Privigen®, Gammagard®), терапией против интерферона-альфа (Rontalizumab®, Sifalimumab®, AGS-009®, IFN Kinoid), блокаторами TLR7 и TLR9 (IMO-3100), противоцитокиновыми терапевтическими средствами (антителом против IL6 (CNTO-136), против интерферона-гамма (AMG811), иммуномодуляторной терапией (Lupuzor™, Abatacept, Oencia®, AMG557, лаквинимодом, паквинимодом, лефлуномидом, антителом против ICOS (Medi-570), антителом против лиганда CD40 (CDP7657)) и/или ингибитором агрегации тромбоцитов (аспирином).

В лечении васкулита и заболевания с воспалением кровеносных сосудов небольшого или среднего размера соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с алкилирующими средствами (циклофосфамидом, Сутохан®), противоревматическим антителом против CD20 (Rituxan®, Rituximab®) и ингибиторами против TNF (Etanercept®).

В лечении псориаза соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с иксекизумабом, тилдакизумабом (MK-3222) или секукинумабом (AIN457).

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из ингаляционного кортикостероида, бета-агониста длительного действия, комбинации ингаляционного кортикостероида и бета-агониста длительного действия, бета-агониста кратковременного действия, лейкотриенового модификатора, антитела против IgE, метилксантинового бронходилататора, ингибитора тучных клеток и мускаринового антагониста длительного действия. Например, в лечении астмы соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с ингаляционным кортикостероидом ((ICS), таким как флутиказон пропионат (Flovent®), беклометазон дипропионат (QVAR®), будесонид (Pulmicort), триамцинолон ацетонид (Azmacort®), флунизолид (Aerobid®), мометазон фуруат (Asmanex® Twisthaler®) или циклесонид (Alvesco®)), бета-агонистом длительного действия ((LABA) таким как формотерол фуруат (Foradil®), сальметерол ксинафоат (Serevent®)), комбинацией из ICS и LABA (такой как флутиказон фуруат и вилантерол (Breo Ellipta®), ингаляция формотерола/будесонида (Symbicort®), беклометазон дипропионат/формотерол (Inuvair®) и флутиказон пропионат/сальметерол (Advair®), бета-агонистом кратковременного действия ((SABA), таким как альбутерол сульфат (ProAir®, Proventil FIFA®, Ventolin FIFA®, раствор для ингаляции AccuNeb®), левальбутерол тартрат (Xopenex® HFA), ипратропий бромид/альбутерол (Combivent® Respimat®), ипратропий бромид (Atrovent® HFA)), лейкотриеновым модификатором (таким как монтелукаст натрия (Singulair®), зафирлукаст (Accolate®) или zileйтон (Zyflo®)) и антителом против IgE (таким как омализумаб (Xolair®)), метилксантиновым бронходилататором (таким как теофиллин (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophyllate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyl®)), ингибитором тучных клеток (таким как кромолин натрия (Nasalcrom®) и недокромил натрия (Tilade®)), мускариновым антагонистом длительного действия ((LAMA), таким как мометазон фуруат/формотерол фуруат дигидрат (Dulera®)).

Другие средства, которые могут быть подходящими для применения в комбинированной терапии для лечения астмы включают в себя ингибитор протеинтирозинкиназы (маситиниб), антагонист рецептора CRTFEZ/D-простаноида (AMG 853), индакатерол (Arcapta®, Neohaler®), ингаляционный аэрозоль эпинефрина (E004), флутиказон фуруат/флутиказон пропионат, ингаляционный препарат винантерола/порошок флутиказон фуруата (Relovair™), флутиказон пропионат/еформотерол фуруат дигидрат (Flutiform®), реслизумаб, ингаляционный препарат сухого порошка сальбутамола, тиотропий бромид (Spiriva®, HandiHaler®), формотерол/будесонид (Symbicort®, SMART®), флутиказон фуруат (Veramyst®), VR506 компании Vectura, лебрикизумаб (RG3637), комбинацию ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-3 и (PDE)-4 (RPL554).

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из бета-агониста длительного действия, ингаляционного антихолинергического средства и мускаринового антагониста длительного действия, ингибитора фосфодиэстеразы, комбинации ингаляционного кортикостероида, бета-агониста длительного действия, бета-агониста кратковременного действия и ингаляционного кортикостероида. Например, в лечении COPD, соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с LABA (таким как сальметерол ксинафоат (Serevent),

умеклидиний/вилантерол (Anogo Ellipta®), умеклидиний (Incruse Ellipta®), аформотерол тартрат (Brovana®), ингаляционный порошок формотерол fumarata (Foradil®), индактерол малеат (Arcapta®, Neohaler®) или флутиказон пропионат/еформотерол fumarat дигидрат (Flutiform®), ингаляционным антихолинергическим средством длительного действия (или мускариновым антагонистом, таким как тиотропий бромид (Spiriva®) и аклидиний бромид (Tudorza®, Pressair®), ингибитором фосфодиэстеразы (PDEr) (таким как рофлумиласт, Daliresp®), комбинацией ICS/LABA (такой как флутиказон фуоат и вилантерол (Breo Ellipta®), флутиказон пропионат/сальметерол (Advair®), будесонид/формотерол (Symbicort®), мометазон/формотерол (Dulera®), ипратропий бромид/альбутерол сульфат (Duoneb®, Atrovent®), альбутерол/ипратропий (Combivent Respimat®)), SABA (таким как ипратропий бромид (Atrovent®) и альбутерол сульфат (ProAir®, Proventil®)), а также ICS (таким как будесонид (Pulmicort®) и флутиказон пропионат (Flovent®), беклометазон дипропионат (QVAR®)).

Другие средства, которые могут быть подходящими для применения в комбинированной терапии в лечении COPD включают в себя SCH527123 (антагонист CXCR2), гликопирроний бромид ((NVA237) Seebri®, Breezhaler®), гликопирроний бромид и индактерол малеат ((QVA149) Ultibro®, Breezhaler®), гликопирролат и формотерол fumarat (PT003), индактерол малеат (QVA149), олодатерол (Striverdi®, Respimat®), тиотропий (Spiriva®)/олодатерол (Striverdi®, Respimat®) и ингаляционный препарат аклидиния/формотерола.

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из перорального кортикостероида, антигипертензивного глобулина, талидомида, хлорамбуцила, блокатора кальциевых каналов, местного смягчающего средства, ингибитора АСЕ, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора рецептора эндотелина-1, противофиброзного средства, ингибитора протонной помпы или иматиниба, ARG201 и тоцилизумаба.

Например, в лечении системной склеродермии соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с пероральным кортикостероидом (таким как преднизолон (Delatsone®, Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), иммуносупрессивным средством (таким как метотрексат (Rhuematrex®, Trexall®), циклоспорином (Sandimmune®), антигипертензивным глобулином (Atgam®), микрофенолата мофетиллом (CellCept®), циклофосфамидом (Cytoxan®), FK506 (такролимусом), талидомидом (Thalomid®), хлорамбуцилом (Leukeran®), азатиоприном (Imuran®, Azasan®)), блокатором кальциевых каналов (таким как нифедипин (Procardia®, Adalat®) или никардипин (Cardene®)), местным смягчающим средством (нитроглицериновой мазью), 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 бозентан (Tracleer®) или эпопростенол (Flolan®, Veletri®, Prostacyclin®)), противофиброзным средством (таким как колхицины (Colcrys®), пара-аминобензойная кислота (ПАБА), диметилсульфоксид (DMSO) и D-пеницилламин (Cuprimine®, Depen®), интерферон альфа и интерферон гамма (INF-g)), ингибитором протонной помпы (таким как омепразол (Prilosec®), метоклопрамид (Reglan®), лансопризол (Prevacid®), эзомепразол (Nexium®), пантопризол (Protonix®), рабепразол (Aciphex®)) или иматинибом (Gleevec®), ARG201 (arGentis Pharmaceutical), белимумабом (Benlysta®), тоцилизумабом (Actema®).

В лечении синдром Шегрена соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с противоревматическими средствами (гидрохлорохином и Plaquenil®, Ridaura®, Kineret®), холинергическими агонистами (Salagen®, Evoxac®), ингибитором JAK (Xeljanz®) и лекарственными средствами против TNF (Remicade®, Humira®, Enbrel®, Cimzia®, Simponi®).

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно другое терапевтическое средство представляет собой цилиарный нейротрофический фактор роста или средство переноса гена. Например, в лечении пигментной дегенерации сетчатки соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с цилиарным нейротрофическим фактором роста (NT-501-CNTF) или средством переноса гена UshStat®.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из трехвалентной (IIV3) инактивированной вакцины против гриппа, четырехвалентной (IIV4) инактивированной вакцины против гриппа, трехвалентной рекомбинантной вакцины против гриппа, четырехвалентной живой аттенуированной вакцины против гриппа, противовирусного средства или инактивированной вакцины против гриппа. Например, в лечении гриппа соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с трехвалентной (IIV3) инактивированной вакциной против гриппа (такой как Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®), четырехвалентной (IIV4) инактивированной вакциной против гриппа (такой как Fluarix® четырехвалентная, Flulaval® четырехвалентная, Fluzone® четырехвалентная), трехвалентной рекомбинантной вакциной против гриппа (такой как FluBlok®), четырехвалентной живой аттенуированной вакциной против гриппа (такой как FluMist® четырехвалентная), противовирусным средством (та-

ким как оселтамивир (Tamiflu®), занамивир (Relenza®), римантадин (Flumadine®) или амантадин (Symmetrel®) или Fludac®, Fludase, FluNhance®, Preflucel или VaxiGrip®.

В лечении стафилококковой инфекции соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с антибиотиком (таким как β-лактамы цефалоспорины (Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef® и т.п.), нафциллин (Unipen®), сульфонамид (сульфаметоксалон и триметоприм (Bacrim®, Septra®), сульфасалазин (Azulfidine®), ацетилсульфоксазол (Gantrisin®) и т.п.) или ванкомицин (Vancocin®)).

Согласно одному варианту осуществления по меньшей мере одно другое терапевтическое средство выбрано из местного иммуномодулятора или ингибитора кальциневрина, местного кортикостероида, перорального кортикостероида, интерферона гамма, антигистамина или антибиотика. Например, в лечении атопического дерматита соединения в соответствии с настоящей заявкой могут быть использованы в комбинации с местным иммуномодулятором или ингибитором кальциневрина (таким как пемикролимус (Elidel®) или мазь такролимуса (Protopic®)), местным кортикостероидом (таким как гидрокортизон (Synacort®, Westcort®), бетаметазон (Diprolene®), флурандренолид (Cordan®), флутиказон (Cutivate®), триамцинолон (Kenalog®), флуоцинонид (Lidex®) и клобетазол (Temovate®)), пероральным кортикостероидом (таким как гидрокортизон (Cortef®), метилпреднизолон (Medrol®) или преднизолон (Pediapred®, Prelone®)), иммуносупрессантом (такой как циклоспорин (Neoral®) или интерферон гамма (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), антигистамином (противозудным средством, таким как Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), антибиотиком (таким как производные пенициллина флюк록сациллин (Floxapen®) или диклоксациллин (Dynapen®), эритромицин (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm® и т.д.)), нестероидным иммуносупрессивным средством (таким как азатиоприн (Imuran®, Azasan®), метотрексат (Rheumatrex®, Trexall®), циклоспорин (Sandimmune®) или микофенолата мофетил (CellCept®)).

Согласно одному варианту осуществления соединения могут быть введены в комбинации с одним или несколькими отдельными фармацевтическими средствами, например, химиотерапевтическим средством, иммунотерапевтическим средством, или вспомогательным терапевтическим средством и одним или несколькими другими вторыми средствами, описываемыми в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин "комбинированная терапия" или "сопутствующая терапия" включает в себя введение соединения в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира и по меньшей мере второго средства как часть специфического режима лечения, предназначенного для обеспечения полезного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Полезный эффект комбинации включает в себя без ограничения фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие в результате комбинации терапевтических средств. Введение этих терапевтических средств в комбинации, как правило, выполняют за определенный период времени (обычно минуты, часы, сутки или недели в зависимости от выбранной комбинации). Термин "комбинированная терапия" может предусматривать, но, как правило, не предусматривает введение двух или более из этих терапевтических средств как часть режимов отдельной монотерапии, которые случайно и произвольно дают в результате комбинации в соответствии с настоящей заявкой.

Термин "комбинированная терапия" предназначен охватывать введение этих терапевтических средств последовательным образом, при этом каждое терапевтическое средство вводят в разное время, а также практически одновременное введение этих терапевтических средств или по меньшей мере двух терапевтических средств. Практически одновременное введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту одной капсулы, имеющей фиксированное отношение каждого терапевтического средства, или нескольких отдельных капсул для каждого из терапевтических средств. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено любым подходящим путем, в том числе без ограничения пероральными путями, внутривенными путями, внутримышечными путями и непосредственной абсорбцией через ткани слизистой оболочки. Терапевтические средства могут быть введены одним и тем же путем или разными путями. Например, первое терапевтическое средство выбранной комбинации может быть введено внутривенной инъекцией, тогда как другие терапевтические средства комбинации могут быть введены перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства могут быть введены перорально, или все терапевтические средства могут быть введены внутривенной инъекцией. Последовательность введения терапевтических средств не является особо критичной.

Термин "комбинированная терапия" также охватывает введение терапевтических средств, описываемых в настоящем документе, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными терапевтическими средствами (например, хирургическое вмешательство или радиационное лечение). Если комбинированная терапия дополнительно предусматривает немедикаментозное лечение, то немедикаментозное лечение может быть осуществлено в любое подходящее время до тех пор, пока не будет достигнут полезный эффект от совместного действия комбинации терапевтических средств и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях полезный эффект все еще достигается, когда немедикаментозное лечение временно убирается от введения терапевтических средств, возможно, на несколько суток или даже недель.

Используемый в настоящем документе термин "иммунный ответ" относится к любому одному или нескольким из следующего: специфический иммунный ответ, неспецифический иммунный ответ, как специфический, так и неспецифический ответ, врожденный ответ, первичный иммунный ответ, адаптивный иммунитет, вторичный иммунный ответ, иммунный ответ памяти, активация иммунных клеток, пролиферация иммунных клеток, дифференцировка иммунных клеток и экспрессия цитокинов. Согласно одному варианту осуществления соединение в соответствии с настоящей заявкой или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир вводят совместно с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, в том числе с противовирусными соединениями, вакцинами, предназначенными для стимуляции иммунного ответа на одно или несколько предварительно определенных средств, адъювантами, антагонистами пути CTLA-4 и PD-1 и другими иммуномодуляторными средствами, липидами, липосомами, пептидами, противораковыми средствами, химиотерапевтическими средствами и т.д.

### Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых в настоящей заявке. Такие определения относятся к терминам, как они используются по всему такому описанию и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, или отдельно, или как часть большей группы.

Используемый в настоящем описании термин "алкил" относится к насыщенным, с неразветвленной или разветвленной цепью углеводородным радикалам, содержащим согласно определенным вариантам осуществления от одного до шести атомов углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильных радикалов включают в себя без ограничения метильные, этильные, пропиловые, изопропиловые, н-бутильные, трет-бутильные, неопентильные и н-гексильные радикалы.

Используемый в настоящем описании термин "алкенил" означает моновалентную группу, полученную из углеводородного фрагмента, содержащего согласно определенным вариантам осуществления от двух до шести атомов углерода, содержащих по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы включают в себя без ограничения, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил, ноненил, деценил и т.п.

Используемый в настоящем описании термин "алкинил" означает моновалентную группу, полученную из углеводородного фрагмента, содержащего согласно определенным вариантам осуществления от двух до шести атомов углерода, содержащих по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Тройная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкинильные группы включают в себя без ограничения, например, этинил, пропинил, бутинил, гептенил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.п.

Термин "алкокси" относится к -O-алкильному радикалу.

Используемые в настоящем описании термины "гал", "гало" и "галоген" относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкил" означает моновалентную группу, полученную из моноциклического или полициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольцевого соединения. Примеры C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил и циклооктил; и примеры C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкила включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкенил" означает моновалентную группу, полученную из моноциклического или полициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольцевого соединения, соединения по меньшей мере с одной двойной связью углерод-углерод. Примеры C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкенила включают в себя без ограничения циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклопентенил и циклооктенил.

Используемый в настоящем описании термин "арил" относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей одно или несколько ароматических колец, конденсированных или не конденсированных, включая без ограничения фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и т.п.

Используемый в настоящем описании термин "аралкил" относится к алкильному остатку, такому, как описано в настоящем изобретении, который присоединен к арильному кольцу, такому, которое описано в настоящем изобретении. Примеры включают в себя без ограничения бензил, фенэтил и т.п.

Используемый в настоящем описании термин "гетероарил" относится к моно- или полициклическому (например, би- или трициклическому или более) конденсированному или не конденсированному радикалу или кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее от пяти до десяти кольцевых атомов, из которых один из кольцевых атомов выбран из S, O и N; ноль, один или два кольцевых атома представляют собой дополнительные гетероатомы, независимо выбранные из S, O и N; и оставшиеся кольцевые атомы являются атомами углерода. Гетероарил включает в себя без ограничения пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бен-

зимидазоллил, бензооксазоллил, хиноксалинил, индазоллил, циннолинил, фталазинил, пиридазинил, индолил, акридинил, бензохинолинил, пиримидинил, пуринил, пирролопиримидинил, хиноксалинил, хиназолинил, индазолинил и фталазинил и т.п.

Используемый в настоящем описании термин "гетероаралкил" относится к алкильному остатку, такому, который описан в настоящем изобретении, присоединенному к гетероарильному кольцу, такому, которое описано в настоящем изобретении. Примеры включают в себя без ограничения пиридинилметил, пиримидинилэтил и т.п.

Согласно настоящей заявке любой из описанных в настоящем изобретении арилов, замещенных арилов, гетероарилов и замещенных гетероарилов может быть любой ароматической группой. Ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

Используемый в настоящем описании термин "гетероциклил" относится к неароматическому моно- или полициклическому (например, би- или трициклическому или более) конденсированному или не конденсированному радикалу или кольцевой системе, содержащей от трех до десяти кольцевых атомов, из которых один из кольцевых атомов выбран из S, O и N; ноль, один или два кольцевых атома являются дополнительными гетероатомами, независимо выбранными из S, O и N; и оставшиеся кольцевые атомы являются атомами углерода. Приводимые в качестве примера гетероциклоалкильные группы включают в себя без ограничения [1,3]диоксоланил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, триазолидинил, изотриазолидин и тетрагидрофурил и т.п.

Термин "алкиламино" относится к группе, характеризующейся структурой  $-NH(C_1-C_{12} \text{ алкил})$ , например,  $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ , где  $C_1-C_6$  алкил определен ранее.

Термин "диалкиламино" относится к группе, характеризующейся структурой  $-N(C_1-C_{12} \text{ алкил})_2$ , например,  $-NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$ , где  $C_1-C_6$  алкил определен ранее.

Термин "ацил" включает в себя остатки, полученные из кислот, включая без ограничения карбоновые кислоты, карбаминовые кислоты, угольные кислоты, сульфоновые кислоты и фосфорные кислоты. Примеры включают в себя алифатические карбонилы, ароматические карбонилы, алифатические сульфонилы, ароматические сульфинилы, алифатические сульфинилы, ароматические фосфаты и алифатические фосфаты. Примеры алифатических карбониллов включают в себя без ограничения ацетил, пропионил, 2-фторацетил, бутирил, 2-гидроксиацетил и т.п.

Термин "сложный эфир" включает в себя соединения или фрагменты, которые содержат атом углерода или гетероатом, связанные с атомом углерода, который связан с атомом углерода карбонильной группы. Термин "сложный эфир" включает в себя алкоксикарбоксигруппы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил и т.п.

Как описано в настоящем изобретении, соединения по настоящей заявке и фрагменты, присутствующие в соединениях, необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, как в общем показано выше, или как представлено в качестве примеров конкретными классами, подклассами и видами настоящей заявки. Будет отмечено, что выражение "необязательно замещенный" использовали взаимозаменяемо с выражением "замещенный или незамещенный". В общем, термин "замещенный", предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, относится к замене радикалов водорода в представленной структуре радикалом конкретного заместителя. Если не отмечено иное, необязательно замещенная группа может содержать заместитель в каждом замещаемом положении группы, и если более одного положения в любой представленной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, заместитель может быть или одинаковым, или разным в каждом положении. Термины "необязательно замещенный", "необязательно замещенный алкил", "необязательно замещенный алкенил", "необязательно замещенный алкинил", "необязательно замещенный циклоалкил", "необязательно замещенный циклоалкенил", "необязательно замещенный арил", "необязательно замещенный гетероарил", "необязательно замещенный аралкил", "необязательно замещенный гетероаралкил", "необязательно замещенный гетероциклил" и любая другая необязательно замещенная группа, используемая в настоящем описании, относится к группам, которые замещены или не замещены независимой заменой одного, двух или трех или более атомов водорода на ней заместителями, включая без ограничения:

-F, -Cl, -Br, -I, -OH, защищенный гидроксильный,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-NH_2$ , защищенный аминный,  $-NH-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-NH-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-NH-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-NH-C_3-C_{12}$ -циклоалкил,  $-NH$ -арил,  $-NH$ -гетероарил,  $-NH$ -гетероциклоалкил, диалкиламино, диариламино, дигетероариламино,  $-O-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-O-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-O-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-O-C_3-C_{12}$ -циклоалкил,  $-O$ -арил,  $-O$ -гетероарил,  $-O$ -гетероциклоалкил,  $-C(O)-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-C(O)-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-C(O)-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-C(O)-C_3-C_{12}$ -циклоалкил,  $-C(O)$ -арил,  $-C(O)$ -гетероарил,  $-C(O)$ -гетероциклоалкил,  $-CONH_2$ ,  $-CONH-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-CONH-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-CONH-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-CONH-C_3-C_{12}$ -циклоалкил,  $-CONH$ -арил,  $-CONH$ -гетероарил,  $-CONH$ -гетероциклоалкил,  $-OCO_2-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-OCO_2-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-OCO_2-C_3-C_{12}$ -циклоалкил,  $-OCO_2$ -арил,  $-OCO_2$ -гетероарил,  $-OCO_2$ -гетероциклоалкил,  $-OCONH_2$ ,  $-OCONH-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-OCONH-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-OCONH-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-OCONH-C_3-C_{12}$ -циклоалкил,  $-OCONH$ -арил,  $-OCONH$ -гетероарил,  $-OCONH$ -гетероциклоалкил,  $-NHC(O)-C_1-C_{12}$ -алкил,  $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -алкенил,  $-NHC(O)-C_2-C_{12}$ -алкенил,

-NHC(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHCO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHCO<sub>2</sub>-арил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHCO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(O)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, NHC(O)NH-гетероциклоалкил, -NHC(S)NH<sub>2</sub>, -NHHC(S)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHHC(S)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(S)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(NH)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHC(NH)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -C(NH)NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, C(NH)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -S(O)-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -S(O)-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -SO<sub>2</sub>NH-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -SO<sub>2</sub>NH-арил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероарил, -SO<sub>2</sub>NH-гетероциклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -NHSO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -NHSO<sub>2</sub>-арил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероарил, -NHSO<sub>2</sub>-гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, полиалкоксиалкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксиэтокси, -SH, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-алкил, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -S-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-алкенил, -S-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил.

Термин "злокачественная опухоль" включает в себя без ограничения следующие злокачественные опухоли: эпидермоид ротовой полости: буккальной полости, губы, языка, рта, глотки; сердечные: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; легкого: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная или эпидермоидная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточная карцинома, гортани, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки или тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки или толстого кишечника (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома), толстой кишки, ободочной и прямой кишки, толстой и прямой кишки, прямой кишки; мочеполовой системы: почки (аденокарцинома, опухоль Вильма (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичка (семинома, тартома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); печени: гепатома (почечноклеточная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, почечноклеточная аденома, гемангиома, желчных путей; кости: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркомы, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухольная хордома, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологические: матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предопухольная дисплазия шейки матки), яичников (карцинома яичника (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неутонченная карцинома), опухоли гранулезотекальноклеточных клеток, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома), молочной железы; гематологические: крови (миелоидный лейкоз (острый и хронический), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома) волосатых клеток, лимфоидные нарушения, кожи: злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, кератоакантома, диспластический невус, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; щитовидной железы: папиллярная карцинома щитовидной железы, фолликулярная карцинома щитовидной железы; медуллярная карцинома щитовидной железы, недиффе-

ренцированный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия типа 2А, множественная эндокринная неоплазия типа 2В, семейный медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитом, параганглиома; а также надпочечников: нейробластома. Таким образом, представленный в настоящем документе термин "раковая клетка" включает в себя клетку, пораженную любым из указанных выше состояний.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" относится к млекопитающему. Субъект, таким образом, относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам и т.п. Предпочтительно субъект представляет собой человека. Если субъект является человеком, то субъект может называться в настоящем документе больным.

Термины "лечить", "процесс лечения" и "лечение" относятся к способу облегчения или ослабления заболевания и/или его сопутствующих симптомов.

Используемый в настоящем документе термин "предупреждение" или "предупреждать" описывает снижение или устранение проявления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

Термины "заболевание(ия)", "нарушение(ия)", и "состояние(ия)" используют взаимозаменяемо, если в контексте четко не указано иное.

Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой означает количество соединения или фармацевтической композиции, достаточное для снижения симптомов нарушения у субъекта. Как хорошо известно в области медицины, терапевтически эффективное количество соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящей заявкой будет отвечать целесообразному соотношению пользы и риска, применимому к любому медицинскому лечению. Однако следует понимать, что суммарное суточное использование соединений и композиций в соответствии с настоящей заявкой будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного заключения. Конкретная модуляторная (например, ингибирующая или стимулирующая) доза для любого конкретного больного будет зависеть от ряда факторов, в том числе нарушения, подлежащего лечению, и тяжести нарушения; активности конкретного используемого соединения; конкретной используемой композиции; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона больного; времени введения, пути введения и скорости выведения конкретного используемого соединения; продолжительности лечения; лекарственных средств, используемых в комбинации или одновременно с конкретным используемым соединением; и подобных факторов, хорошо известных в медицинской области.

Используемая в настоящем документе фраза "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям, носителям и/или дозированным формам, которые в рамках обоснованного врачебного заключения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения с целесообразным соотношением пользы и риска.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям соединений, образованным процессом в соответствии с настоящей заявкой, которые в рамках обоснованного врачебного заключения подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соответствуют целесообразному соотношению пользы и риска. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в уровне техники. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Соли могут быть получены *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений в соответствии с настоящей заявкой или отдельно путем осуществления реагирования функциональной группы свободных основания или кислоты с подходящими кислотой или основанием.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения нетоксические соли присоединения кислоты: соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота. Другие фармацевтически приемлемые соли включают в себя без ограничения соли адипата, альгината, аскорбата, аспартата, бензолсульфоната, бензоата, бисульфата, бората, бутирата, камфората, камфорсульфоната, цитрата, циклопентанпропионата, диглюконата, додецилсульфата, этансульфоната, формиата, fumarата, глюкогептоната, глицерофосфата, глюконата, гемисульфата, гептаноата, гексаноата, гидройодида, 2-гидрокси-этансульфоната, лактобионата, лактата, лаурата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, метансульфоната, 2-нафталенсульфоната, никотината, нитрата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, пектината, персульфата, 3-фенилпропионата, фосфата, пикрата, пивалата, пропионата, стеарата, сукцината, сульфата, тартрата, тиоцианата, 7-толуолсульфоната, ундеканоата, валерата и т.д. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают в себя соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.д. Другие фармацевтически приемлемые соли включают в себя, при необходимости, нетоксические катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид,

гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам соединений, образованных процессом в соответствии с настоящей заявкой, который гидролизует *in vivo* и включают в себя такие, которые легко разрушаются в организме человека, оставляя исходное соединение или его соль. Подходящие сложноэфирные группы включают в себя, например, группы, полученные из фармацевтически приемлемых алифатических карбоновых кислот, в частности, алкановой, алкеновой, циклоалкановой и алкандиовой кислот, в которых каждый алкильный или алкенильный фрагмент преимущественно имеет не более 6 атомов углерода. Примеры конкретных сложных эфиров включают в себя без ограничения формиаты, ацетаты, пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые пролекарства" относится к таким пролекарствам соединений, образованных процессом в соответствии с настоящей заявкой, которые в рамках обособленного врачебного заключения проходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и отвечают целесообразному соотношению пользы и риска, эффективному для предназначенного их применения, а также к цвиттер-ионным формам, если возможны, соединений в соответствии с настоящей заявкой.

Используемый в настоящем документе термин "пролекарство" означает соединение, которое превращается *in vivo* метаболическими путями (например, гидролизом) с получением любого соединения, описываемого формулами в соответствии с настоящей заявкой. В уровне техники известны различные формы пролекарств, например, описанные в Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed.) "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975); и Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002).

Термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное средство" означает вспомогательное средство, которое применимо в получении фармацевтической композиции, которая, как правило, является безопасной, нетоксической, не является биологически или иным образом нежелательной и включает в себя вспомогательное средство, которой является приемлемым для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения для людей. Используемый в настоящем описании и формуле изобретения термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное средство" включает в себя как один, так и несколько таких вспомогательных средств.

Настоящая заявка также охватывает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемые пролекарства соединений в соответствии с настоящей заявкой, и способы лечения нарушений путем введения фармацевтически приемлемых пролекарств соединений в соответствии с настоящей заявкой. Например, соединения в соответствии с настоящей заявкой, имеющие свободные амино, амидо, гидрокси или карбоксильные группы, могут быть превращены в пролекарства. Пролекарства включают в себя соединения, в которых аминокислотный остаток или полипептидная цепь двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно присоединяется через амидную или сложноэфирную связь к свободной амино, гидрокси или карбоновокислотной группе соединений в соответствии с настоящей заявкой. Аминокислотные остатки включают в себя без ограничения 20 встречающихся в природе аминокислот, обычно обозначаемых трехбуквенными символами, а также включают в себя 4-гидроксипролин, гидроксипролин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. Также охватываются дополнительные типы пролекарств. Например, свободные карбоксильные группы могут быть дериватизированы как амиды или алкильные сложные эфиры. Свободные гидроксигруппы могут быть дериватизированы с использованием групп, включающих в себя без ограничения гемисукцинаты, фосфаты сложных эфиров, диметиламиноацетаты и фосфорилосиметилкарбонилы, как описано в *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 1-15. Также предусматриваются карбаматные пролекарства гидрокси и аминокислотных групп, как и карбонатные пролекарства, сульфонаты сложных эфиров и сульфаты сложных эфиров гидроксигрупп. Также охватывается дериватизация гидроксигрупп в виде (ацилокси)метилловых и (ацилокси)этиловых эфиров, в которых ацильная группа может представлять собой алкиловый сложный эфир, необязательно замещенный группами, включающими в себя без ограничения функциональные группы эфира, амина и карбоновой кислоты, или в которых ацильная группа представляет собой сложный эфир аминокислоты, как описывается в настоящем документе. Пролекарства этого типа описаны в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 10. Свободные амины также могут быть дериватизированы в виде амидов, сульфонамидов или фосфонамидов. Все эти пролекарственные фрагменты могут включать группы, включающие в себя ограничения функциональные группы эфира, амина и карбоновой кислоты.

Комбинации заместителей и переменных, предусмотренных настоящей заявкой, являются исклю-

чительно такими, которые приводят к образованию стабильных соединений. Используемый в настоящем документе термин "стабильный" относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для изготовления, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть применимыми для целей, подробно описанных в настоящем документе (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Если какая-либо переменная (например,  $R_1$ ) встречается более чем один раз в любом компоненте или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена одним или несколькими фрагментами R, тогда R в каждом случае выбирается независимо от определения R. Также допустимы комбинации заместителей и/или переменных, но только если таковые комбинации приводят к стабильным соединениям в пределах нормальной валентности указанного атома.

Кроме того, некоторые из соединений в соответствии с настоящей заявкой имеют одну или несколько двойных связей или один или несколько асимметричных центров. Такие соединения могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных энантиомеров, отдельных диастереомеров, диастереомерных смесей и цис-, или транс-, или E-, или Z-двойных изомерных форм, а также других стереоизомерных форм, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Если соединения, описываемые в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, то подразумевается, что соединения включают в себя как E, так и Z геометрические изомеры. Конфигурация любой углерод-углеродной двойной связи, представленной в настоящем документе, выбрана исключительно для удобства и не предназначена для обозначения конкретной конфигурации, если в тексте так не указано; таким образом, углерод-углеродная двойная связь, произвольно обозначаемая в настоящем документе как транс, может представлять собой цис, транс или смесь обеих в любой пропорции. Все такие изомерные формы таких соединений определены включены в настоящую заявку.

Термин "изомерия" означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связей своих атомов или расположением своих атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением своих атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отражениями друг друга, называются "диастереоизомерами", а стереоизомеры, которые не являются наложенными друг на друга зеркальными изображениями, называются "энантиомерами" или иногда "оптическими изомерами". Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называется "рацемической смесью".

Атом углерода, связанный с четырьмя неидентичными заместителями, называется "хиральным центром".

Термин "хиральный изомер" означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой "диастереомерной смесью". Если имеется один хиральный центр, то стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра, например, углерода. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с правилом последовательности Кана-Ингольда-Прелога (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

Термин "геометрический изомер" означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей. Названия этих конфигураций различаются приставками цис и транс или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной или противоположной стороне двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

Кроме того, структуры и другие соединения, обсуждаемые в настоящей заявке, включают в себя все свои атропические изомеры. Термин "атропические изомеры" означает тип стереоизомера, при этом атомы двух изомеров располагаются по-разному в пространстве. Атропические изомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, что вызвано затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропические изомеры, как правило, существуют в виде смеси, однако, в результате недавних достижений в методиках хроматографии в отдельных случаях удалось разделить смеси двух атропических изомеров.

Термин "таутомер" представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Такое превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождаемой переключением соседних сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включающих в себя температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые могут быть преоб-

разованы посредством таутомеризации, называется таутомерией.

Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Таутомерия с кольцевой цепью возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле с сахарной цепью с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле, что обеспечивает ей циклическую (кольцеобразную) форму, как показано на примере глюкозы. Обычными таутомерными парами являются: кетон-енол, амид-нитрил, лактам-лактим, таутомерия амид-имидовой кислоты в гетероциклических кольцах (например, в нуклеиновых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), амин-енамин и енамин-енамин. Соединения в соответствии с настоящей заявкой также могут быть представлены в нескольких таутомерных формах, в таких случаях настоящая заявка определенно включает в себя все таутомерные формы соединений, описываемых в настоящем документе (например, алкилирование кольцевой системы может привести к алкилированию по нескольким сайтам, при этом настоящая заявка определенно включает в себя все такие продукты реакции).

В настоящей заявке структурная формула соединения представляет собой определенный изомер для удобства в некоторых случаях, но настоящая заявка включает в себя все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры, таутомеры и т.п. В настоящем описании структурная формула соединения представляет собой определенный изомер для удобства в некоторых случаях, но настоящая заявка включает в себя все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры, таутомеры и т.п.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящей заявкой, например соли соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают в себя моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают в себя сольваты этанола, сольваты ацетона и т.д.

Термин "сольват" означает формы добавления растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения характеризуются тенденцией захватывать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, то образованный сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, то образованный сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются в результате сочетания одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, при этом вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H<sub>2</sub>O.

### Примеры

Чистота всех соединений составляла более 95% и ее анализировали при помощи системы Waters LC/MS. <sup>1</sup>H ЯМР получали при 400 МГц. Химические сдвиги сообщали по отношению к диметилсульфоксиду (S = 2,50) для <sup>1</sup>H ЯМР. Данные сообщали как (br = широкий, s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет).

Далее представлены аббревиатуры, используемые в следующих примерах и других местах:

AcOH - уксусная кислота

атм - атмосфера

BOC<sub>2</sub>O - ди-трет-бутилдикарбонат

br - широкий

CuSO<sub>4</sub> - сульфат меди

CDCl<sub>3</sub> - дейтерированный хлороформ

DCM - дихлорметан

DIEA - N,N-диизопропилэтиламин

DMA - N,N-диметилацетамид

DMAP - 4-диметиламинопиридин

DMF - N,N-диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

DMSO-d<sub>6</sub> - дейтерированный диметилсульфоксид

EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ESI - ионизация электрораспылением

EtOAc - этилацетат

HCl - хлористоводородная кислота

ч - час(ы)

HATU - бис(диметиламино)метил[1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография

KHMDS - гексаметилсилазид калия

LCMS - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

m - мультиплет

мл - миллилитр  
 MeCN - ацетонитрил  
 MeOH - метанол  
 мг - миллиграмм  
 ммоль - миллимоль  
 MgSO<sub>4</sub> - сульфат магния  
 МГц - мегагерц  
 мин - минуты  
 MS - масс-спектрометрия  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрия  
 NaHCO<sub>3</sub> - бикарбонат натрия  
 ЯМР - ядерно-магнитный резонанс  
 Tf - трифлат  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> - трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид  
 PhN(SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - N-фенил-бис(трифторметансульфонамид)  
 PMe<sub>3</sub> - триметилфосфин  
 ppm - частей на миллион  
 PTSA - пара-толуолсульфоновая кислота  
 к.т. - комнатная температура  
 TBAF - тетра-н-бутиламмония фторид  
 трет-BuOH - трет-бутанол  
 TFA - трифторуксусная кислота  
 TMS - триметилсилан  
 THF - тетрагидрофуран  
 TLC - тонкослойная хроматография  
 мкл - микролитр  
 Xphos - 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил  
 Z' - статистическое значение Z-фактора  
 Пример 1. Синтез соединений 1-20 и 29-38

Соединения 1-20 и 29-38 получали согласно схемам 1a-1c. Первой стадией было катализируемое медью сочетание по типу Ульмана между необходимым анилином и должным образом замещенной 2-бромбензойной кислотой или 2-йодбензойной кислотой с образованием соответствующего дифениламина. Иллюстративные условия реакции включают в себя любой Cu<sub>2</sub>O (0,05 экв.), Cu (0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 экв.), нагревали с обратным холодильником в DMF всю ночь. Могут быть использованы вариации в основании, растворителе и источнике меди.

Второй стадией было циклодегидрирование в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: H<sub>2</sub>O (10:1) при повышенной температуре (80°C или выше, всю ночь) с получением замещенного 10Н-акридин-9-она. Другие сильно кислотные реагенты, например, полифосфорная кислота, также были эффективны для этой цели. В случаях, если дифениламин синтезировали из исходного анилина, который не обладал ортозаместителем, смесь региоизомеров получали из циклодегидрирования. Такая смесь может быть разделена с применением силикагелевой хроматографии с нормальной фазой.

Алкилирование 10Н-акридин-9-она проводили с этилбромацетатом и избытком Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с нагреванием в DMF (80°C, 2 ч). Сложный эфир бромацетата, основание и растворитель, что использовали на этой стадии, могут быть модифицированы при необходимости. Если алкилирование при получении предполагаемой смеси N- и O-алкилированных продуктов, соотношение зависит от 10Н-акридин-9-оновых заместителей. Такие продукты омыливали в виде смеси с применением гидроксида металла (NaOH, LiOH или KOH) в протонном растворителе, таком как метанол или смесь THF/вода. Очисткой методом экстракции или методом преп.-HPLC с обращенной фазой получали требуемый замещенный 10-карбоксиметил-9-акридинон.

Пример 2. Синтез соединения 13

Стадия 1: Синтез N-(2,3-дихлорфенил)антралиновой кислоты

2-Бромбензойную кислоту (4,0 г, 19,9 ммоль, 1 экв.), 2,3-дихлоранилин (3,55 г, 21,9 ммоль, 1,1 экв.), Cu<sub>2</sub>O (849 мг, 5,9 ммоль, 0,3 экв.), Cu (384 мг, 5,9 ммоль, 0,3 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,8 г, 41,3 ммоль, 2,05 экв.) объединяли в DMF и нагревали до 140°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду, подкисляли 2 М водным HCl и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали с получением неочищенного продукта, который растирали в порошок с петролейным эфиром с получением 2,9 г требуемого вещества в виде твердого вещества. Рассчит. для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>+H: 282,0; получено: 282,1 m/z.

Стадия 2: Синтез 3,4-дихлоракридона

2,9 г неочищенной N-(2,3-дихлорфенил)антралиновой кислоты объединяли с 30 мл полифосфорной

кислоты, а затем нагревали до 140°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Значение pH нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением 880 мг неочищенного 3,4-дихлоракридона в виде твердого вещества. Рассчит. для C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO+H: 264,0; получено: 264,2 m/z.

Стадия 3: Синтез сложного этилового эфира 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты

Неочищенный 3,4-дихлоракридон (360 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.) объединяли с бромэтилацетатом (295 мг, 1,8 ммоль, 1,3 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (886 мг, 2,72 ммоль, 2 экв.) в ацетонитриле (10 мл). Смесь нагревали с перемешиванием до 80°C всю ночь, а затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 294 мг неочищенного масла, которое использовали сразу на следующей стадии. Рассчит. для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>+H: 350,0; получено: 350,2 m/z.

Стадия 4: Синтез соединения 13

Неочищенный сложный этиловый эфир 9-оксоакридин-10-уксусной кислоты (294 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) перемешивали в THF (5 мл) при комнатной температуре. LiOH (133 мг, 3,28 ммоль, 4 экв.) растворяли в 2 мл H<sub>2</sub>O и добавляли по каплям к реакционной смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь затем разбавляли в воде и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органический слой затем промывали водой (5 мл). Водные слои объединяли, значение pH доводили до ~2 при помощи 2 М водной HCl и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Органический слой сушили и концентрировали с получением остатка, который растирали в порошок с петролейным эфиром:этилацетатом (3:1, 4 мл) с получением заданного соединения в виде желтого твердого вещества (37,1 мг, 14%).

Пример 3. Синтез соединения 26

Соединение 26 получали из сложного этилового эфира 3-бром-4-метил-9-оксоакридин-10-уксусной кислоты сочетанием по Соногашира (NaI, 1 экв.; CuI, 1 экв.; PPh<sub>3</sub>, 1 экв.; Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0,1 экв.; TEA, 75°C всю ночь; 43%) с последующим каталитическим гидрированием (Pd/C, MeOH/THF, к.т. всю ночь, 84%) и сапонификацией обычным способом.

Пример 4. Синтез соединения 27

Соединение 27 получали из сложного этилового эфира 3-бром-4-метил-9-оксоакридин-10-уксусной кислоты реакцией Сузуки пинаколового сложного эфира 1-циклогексен-1-илбороновой кислоты со сложным этиловым эфиром 3-бром-4-метил-9-оксоакридин-10-уксусной кислоты сочетанием по Соногашира (PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,1 экв.; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 экв.; диоксан/вода, 15 мл/3 мл; 78°C, всю ночь, 19%) с последующей сапонификацией сложного этилового эфира обычным способом.

Пример 5. Синтез соединения 21

Соединение 21 получали бромированием 10-карбоксиметил-9-акридона (Br<sub>2</sub>, 1,3 экв.; AcOH, к.т.), после чего получали 2:1 смесь моно- и ди-бромированного продукта. Смесь алкилировали бромэтилацетатом и омывали с применением стандартных условий.

Пример 6. Синтез соединения 22

Соединение 22 получали из сочетания по Соногашира фенилацетиена с соединением 21 (NaI, 1 экв.; CuI, 1 экв.; PPh<sub>3</sub>, 1 экв.; Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 0,1 экв.; TEA, 75°C всю ночь; 22%) с последующей сапонификацией с применением стандартных условий.

Пример 7. Синтез соединения 25

Соединение 25 получали сочетанием по Сузуки пинаколового сложного эфира 1-циклогексен-1-илбороновой кислоты с соединением 21 (PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,1 экв.; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 экв.; диоксан/вода, 15 мл/3 мл; 78°C, всю ночь, 16%) с последующим каталитическим гидрированием на палладиуме, а затем сапонификацией обычным способом получали заданное соединение.

Пример 8. Синтез соединений 47-49, 51-53, 55-58, 66, 78, 79, 81-85, 89, 92-94, 96-99, 102, 111, 112, 120, 121, 124, 127 и 128

Соединения 47-49, 51-53, 55-58, 66, 78, 79, 81-85, 89, 92-94, 96-99, 102, 111, 112, 120, 121, 124, 127 и 128 получали согласно стадиям, описанным на схеме 1, с соответствующими исходными веществами.

Пример 9: Синтез соединений 86 и 90

Соединения 86 и 90 получали согласно стадиям, описанным на схеме 2, с соответствующими исходными веществами.

Пример 10. Синтез соединений 39, 40, 42, 43, 74-76, 80, 88 и 90

Соединения 39, 40, 42, 43, 74-76, 80, 88 и 90 получали согласно стадиям, описанным на схеме 3, с соответствующими исходными веществами.

Пример 11. Синтез соединений 41, 50, 54, 65, 67, 68, 72, 73, 77, 91, 114-116 и 125

Соединения 41, 50, 54, 65, 67, 68, 72, 73, 77, 91, 114-116 и 125 получали согласно стадиям, описанным на схеме 4, с соответствующими исходными веществами.

Пример 12. Синтез соединений 44-46, 59-64, 69, 70, 71, 95, 107, 117-119, 122, 123, 126 и 129

Соединения 44, 46, 59-61, 69, 71, 95, 117-119, 122, 123, 126 и 129 получали нуклеофильным замещением из соединения 30.

Соединения 70 и 107 получали нуклеофильным замещением из соединения 83.

Соединения 45 и 62-64 получали нуклеофильным замещением из соединения 93.

Пример 13. Синтез соединения 90

Соединение 90 получали согласно стадиям, описанным на схеме 3, с соответствующими исходными веществами.

Пример 14. Синтез соединений 67, 68, 72, 88 и 125

Соединение 88 и соединения 67, 68, 72 и 125 получали из соединения 89 согласно схеме 3 и схеме 4 соответственно.

Пример 15. Синтез соединений 73, 74 и 80

Соединение 73 и соединения 74 и 80 получали из соединения 21 согласно схеме 4 и схеме 3 соответственно.

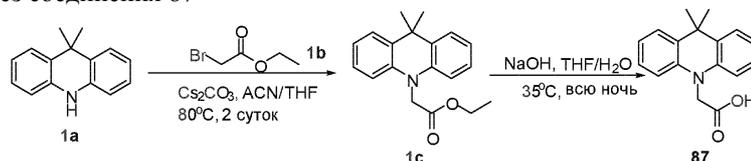
Пример 16. Синтез соединений 75-77

Соединения 75 и 76 и соединение 77 получали из соединения 78 согласно схеме 3 и схема 4 соответственно.

Пример 17. Синтез соединений 50, 65, 91 и 114-116

Соединения 50, 65, 91 и 114-116 получали из соединения 79 согласно схеме 4.

Пример 18. Синтез соединения 87



Стадия 1.

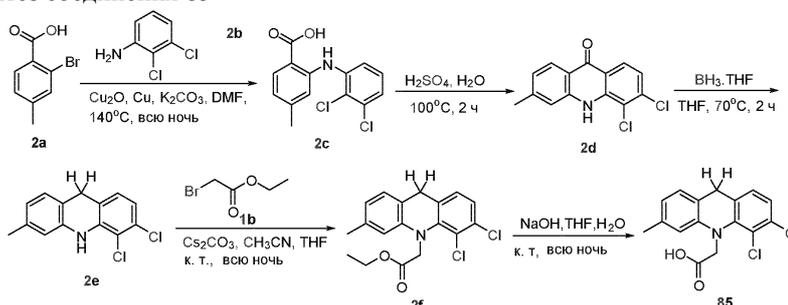
К смеси соединения 1a (880 мг, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,4 г, 10,5 ммоль, 2,5 экв.) в ацетонитриле/THF (5,0 мл/4,0 мл) добавляли соединение 1b (1,02 мг, 6,3 ммоль, 1,50 экв.) при к.т. Смесь затем перемешивали при 80°C в течение 2 суток, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, объем/объем=10:1-1:2) с получением соединения 1c (80 мг, 6,4%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 296,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2.

К смеси соединения 1c (15,0 мг; 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (8,0 мг, 0,2 ммоль, 4,0 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C всю ночь, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой (3,0 мл), экстрагировали DCM (3,0 мл  $\times$  3). Водный слой подкисляли до значения pH 3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (5,0 мл  $\times$  4). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=3:1) и фильтровали с получением соединения 87 (5,0 мг, 37,6%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.43 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=8.0$  Гц, 2H), 4.68 (s, 2H), 1.51 (s, 6H). LC/MS: 268,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 19. Синтез соединения 85



Стадия 1.

Смесь соединения 2a (5,0 г, 23,25 ммоль, 1,0 экв.), соединения 2b (4,14 г, 25,58 ммоль, 1,1 экв.), карбоната калия (8,02 г, 58,13 ммоль, 2,5 экв.), порошкообразной меди (443,0 мг, 6,98 ммоль, 0,3 экв.) и оксида меди (I) (997,0 мг, 6,98 ммоль, 0,3 экв.) в DMF (100,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл  $\times$  5), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 2c (неочищенное соединение, 4,61 г, 67,0%). LC/MS: 296,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2.

Смесь соединения 2с (4,61 г, 15,6 ммоль), серной кислоты (20,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Суспензию фильтровали и фильтрационный кек промывали водой (20,0 мл × 3), сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 2d (1,0 г, 20,4%). LC/MS: 278,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

К смеси соединения 2d (300,0 мг, 1,08 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли BH<sub>3</sub>·THF (1M в THF, 5,5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, разбавляли водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=20:1) и фильтровали с получением соединения 2e (120 мг, 42,0%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 264,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

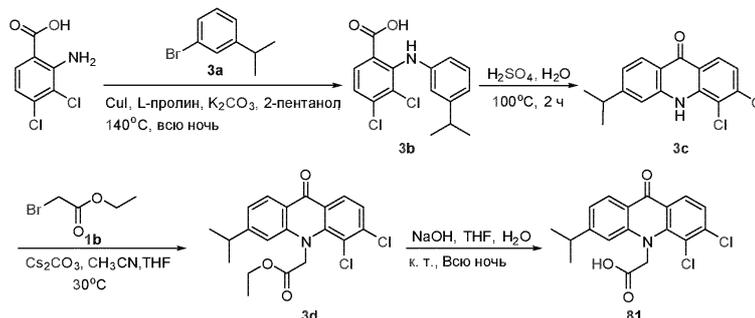
К смеси соединения 2e (120,0 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (446,0 мг, 1,37 ммоль, 3,0 экв.) в смеси растворителя ацетонитрила/THF (5,0 мл/5,0 мл) добавляли соединение 1b (153,0 мг, 0,92 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 2f (40 мг, 25,5%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 350,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

К смеси соединения 2f (40 мг; 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20,0 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (19,0 мг, 0,46 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (8,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли ледяной водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 85 (15,0 мг, 40,8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.27 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.80 (d, J=7.2 Гц, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). LC/MS: 322,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 20. Синтез соединения 81



## Стадия 1.

Смесь 2-амино-3,4-дихлорбензойной кислоты (1,0 г, 4,85 ммоль, 1,0 экв.), соединения 3a (1,93 г, 9,70 ммоль, 2,0 экв.), карбоната калия (1,34 г, 9,70 ммоль, 2,0 экв.), L-пролина (0,17 г, 1,46 ммоль, 0,3 экв.) и йодида меди (I) (0,28 г, 1,46 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30,0 мл). Смесь фильтровали через целит.

Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (30,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 3b (1 г, 63,6%). LC/MS: 324,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения 3b (1,0 г, 3,09 ммоль, 1,0 экв.), серной кислоты (20,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (20,0 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 3c (0,3 г, 31,9%). LC/MS: 306,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

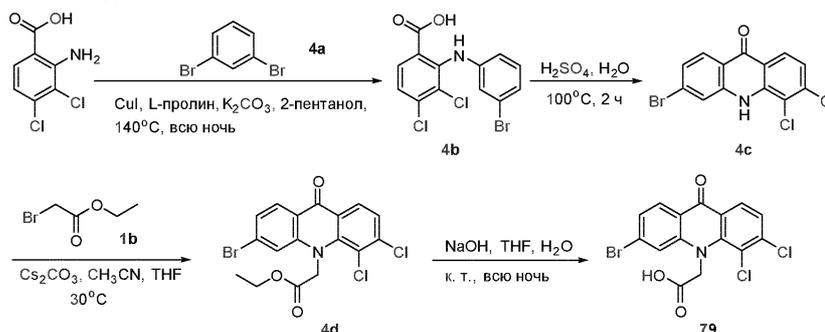
К смеси соединения 3c (0,3 г, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,96 г, 2,94 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле/THF (15,0 мл/15,0 мл) добавляли соединение 1b (0,33 г, 1,96 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 30°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 3d (0,05 г, 13,2%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 392,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

К смеси соединения 3d (50,0 мг; 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4,0 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (20,8 мг, 0,52 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли ледяной водой (20,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 81 (40,0 мг, 86,9%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.11 (br, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.8 Гц, 6H). LC/MS: 364,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 21. Синтез соединения 79



## Стадия 1.

Смесь 2-амино-3,4-дихлорбензойной кислоты (5,0 г, 24,3 ммоль, 1,0 экв.), соединения 4a (17,2 г, 72,9 ммоль, 3,0 экв.), карбоната калия (10 г, 72,9 ммоль, 3,0 экв.), L-пролина (0,84 г, 7,29 ммоль, 0,3 экв.) и йодида меди (I) (1,39 г, 7,29 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (50 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 4b (4,0 г, 48,0%). LC/MS: 359,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения 4b (4,0 г, 11,1 ммоль, 1,0 экв.), серной кислоты (20,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (100,0 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 4c (2,5 г, 65,8%). LC/MS: 341,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

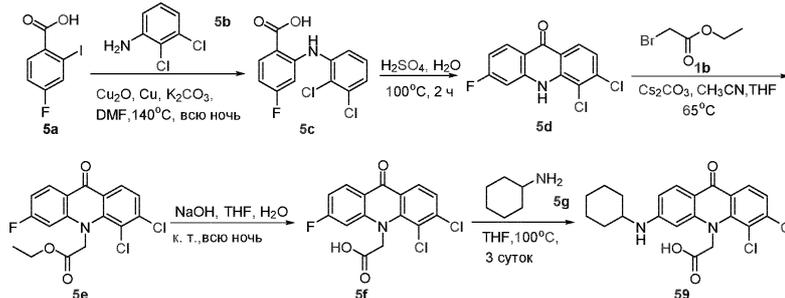
К смеси соединения 4c (2,5 г, 7,29 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,13 г, 21,87 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле/THF (15,0 мл/15,0 мл) добавляли соединение 1b (2,43 г, 14,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 30°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 4d (0,2 г, 6,5%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 427,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

К смеси соединения 4d (0,2 г; 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4,0 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (75,2 мг, 1,88 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли ледяной водой (20,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 79 (0,18 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.22 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.96 (d, J=1.6 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=8.4 Гц, 1.6 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H). LC/MS: 399,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 22. Синтез соединения 59



## Стадия 1.

Смесь соединения 5a (5,0 г, 18,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения 5b (4,60 г, 28,2 ммоль, 1,5 экв.), карбоната калия (6,5 г, 47,0 ммоль, 2,5 экв.), порошкообразной меди (360,0 мг, 5,64 ммоль, 0,3 экв.) и оксида меди (I) (810,0 мг, 5,64 ммоль, 0,3 экв.) в DMF (100,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл × 5), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 5c (3,0 г, 54,0%). LC/MS: 300,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения 5c (3,0 г, 10 ммоль), серной кислоты (15,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (100,0 мл). Суспензию фильтровали и фильтрационный кек промывали водой (20,0 мл × 3) и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 5d (1,7 г, 60,0%). LC/MS: 282,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

К смеси соединения 5d (1,7 г, 6,05 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,92 г, 18,15 ммоль, 3,0 экв.) в смеси растворителя ацетонитрила/THF (15,0 мл/15,0 мл) добавляли соединение 1b (2,02 г, 12,1 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 65°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 5e (1,6 г, 73,0%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 368,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

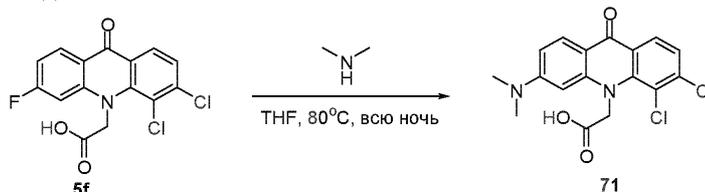
К смеси соединения 5e (1,6 г; 4,35 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20,0 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (696,0 мг, 17,39 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (8,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли ледяной водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 5f (1,5 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 340,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

К смеси соединения 4f (60 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2,0 мл) добавляли соединение 4g (3 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение трех суток, охлаждали до комнатной температуры и очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 59 (45 мг, 60,8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.17 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.88 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.96 (d, J=12.0 Гц, 2H), 1.74 (d, J=12.4 Гц, 2H), 1.63 (d, J=12.8 Гц, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H). LC/MS: 419,1 [M+H]<sup>+</sup>.

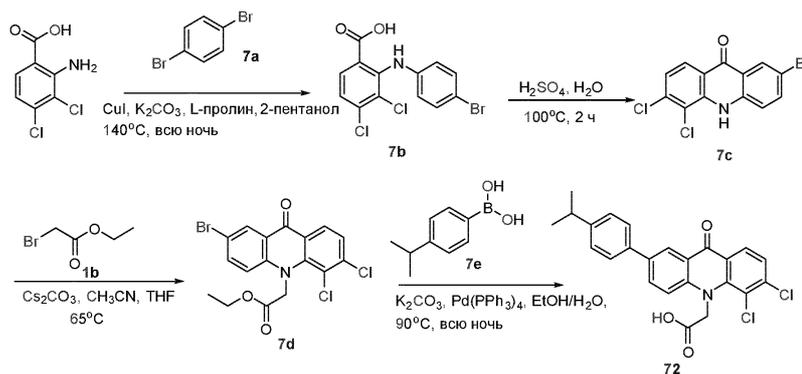
## Пример 23. Синтез соединения 71



Смесь соединения 5f (20 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и (2 мл, 2 М в THF) перемешивали при 100°C всю ночь в закупоренной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 71 (20 мг, 93,0%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, BMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.16 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.57 (d, J=12 Гц, 1H), 6.84 (d, J=12 Гц, 1H), 6.54 (d, J=2 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.09 (s, 6H). LC/MS: 365,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 24. Синтез соединения 72



## Стадия 1.

Смесь 2-амино-3,4-дихлорбензойной кислоты (3,0 г, 14,56 ммоль, 1,0 экв.), соединения 7a (10,27 г, 43,69 ммоль, 3,0 экв.), карбоната калия (6,03 г, 43,69 ммоль, 3,0 экв.), йодида меди (830,0 мг, 4,37 ммоль, 0,3 экв.) и L-пролина (502,0 мг, 5,64 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (100,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл × 5), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 7b (неочищенное соединение, 4,0 г, 76,0%). LC/MS: 359,9 [M+H]<sup>+</sup>

## Стадия 2.

Смесь соединения 7b (4,0 г, 11,14 ммоль), серной кислоты (20,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (100,0 мл). Суспензию фильтровали и фильтрационный кек промывали водой (20,0 мл × 3), сушили в вакууме с получением соединения 7c (неочищенное соединение, 1,0 г, 26,0%). LC/MS: 341,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

К смеси соединения 7c (1,0 г, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,90 г, 8,77 ммоль, 3,0 экв.) в смеси растворителя ацетонитрила/THF (15,0 мл/15,0 мл) добавляли соединение 1b (950 мг, 5,85 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме.

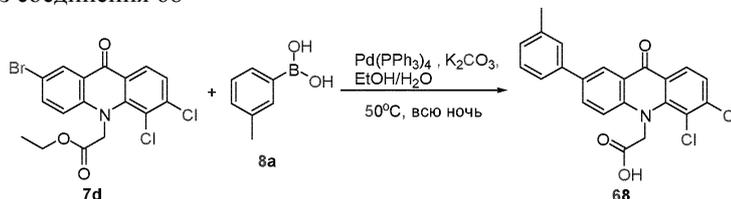
Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 7d (неочищенное соединение, 350 мг, 28,0%) в виде желтого твердого вещества. Неочищенное соединение 7d использовали на следующей стадии без очистки. LC/MS: 427,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

К смеси соединения 7d (100 мг, 0,233 ммоль) и соединения 7e (38 мг, 0,233 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH/H<sub>2</sub>O (8,0 мл/2,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (128 мг, 0,932 ммоль, 4 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, затем разбавляли водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Экстракты концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 72 (7,5 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.21 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.16-8.14 (d, J=8.0 Гц, 1H), 1.11-1.66 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.09 (s, 6), 1.27 (d, J=2.0 Гц, 6H). LC/MS: 440,1 [M+H]<sup>+</sup>.

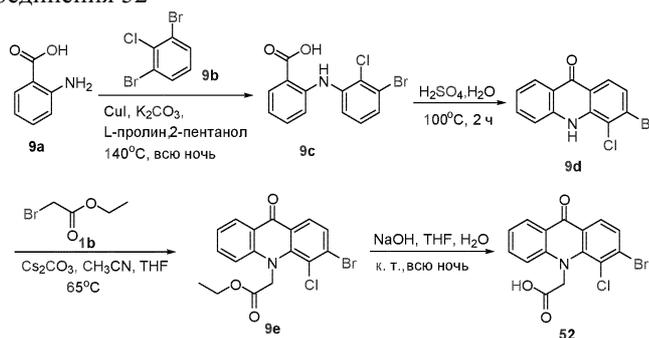
## Пример 25. Синтез соединения 68



К смеси соединения 7d (100 мг, 0,233 ммоль) и соединения 8a (38 мг, 0,233 ммоль, 1 экв.) в EtOH/H<sub>2</sub>O (10,0 мл/2,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (128 мг, 0,932 ммоль, 4 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14 мг, 0,017 ммоль, 0,1 экв.) при к.т. Смесь затем перемешивали при 50°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>. Разбавляли водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 68 (7 мг, 7%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.15 (d, J=11.6 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.40 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). LC/MS: 412,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 26. Синтез соединения 52



## Стадия 1.

Смесь соединения 9a (340 мг, 2,47 ммоль, 1,0 экв.), соединения 9b (1,0 г, 3,70 ммоль, 1,5 экв.), карбоната калия (1,03 г, 7,41 ммоль, 3,0 экв.), йодида меди (141,0 мг, 0,74 ммоль, 0,3 экв.) и L-пролина (85,0 мг, 0,74 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл × 5), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 9c (неочищенное соединение, 600 мг, 74,5%). LC/MS: 326,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения 9c (600 мг, 1,84 ммоль), серной кислоты (15,0 мл) и H<sub>2</sub>O (2,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (50,0 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением соединения 9d (неочищенное соединение, 500 мг, 88,4%). LC/MS: 307,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

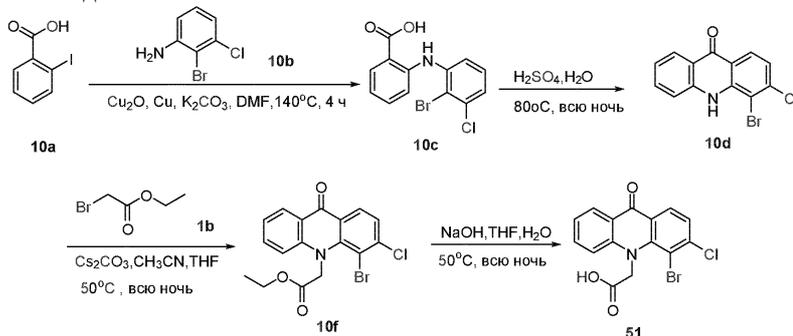
К смеси соединения 9d (300 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (950 мг, 2,91 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле/THF (10,0 мл/10,0 мл) добавляли соединение 1b (320 мг, 1,94 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 9e (77 мг, 20,0%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 394,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

К смеси соединения 9e (70 мг; 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5,0 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (28,0 мг, 0,71 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли ледяной водой (10,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 52 (61,0 мг, 93,8%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ =13.1 (br, 1H), 8.19 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Гц 1H), 7.39 (t, J= 7.2 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H). LC/MS: 366,0 [M+H]<sup>+</sup>

## Пример 27. Синтез соединения 51



## Стадия 1.

Смесь соединения 10a (3,5 г, 14,1 ммоль, 1,0 экв.), соединения 10b (2,9 г, 14,1 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (3,9 г, 28,2 ммоль, 2,0 экв.), порошкообразной меди (605 мг, 4,2 ммоль, 0,3 экв.) и оксида меди (I) (267 мг, 4,2 ммоль, 0,3 экв.) в DMF (100,0 мл) перемешивали при 140°C в течение 4,0 ч в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли дополнительное количество воды (250,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100,0 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 10с (6,1 г, 100%). LC/MS: 326,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Смесь соединения 10с (6,1 г, 18,8 ммоль), серной кислоты (40,0 мл) и H<sub>2</sub>O (4,0 мл) нагревали при 80°C всю ночь, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (140,0 мл), Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 10d (2,0 г, 35,0%). LC/MS: 307,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

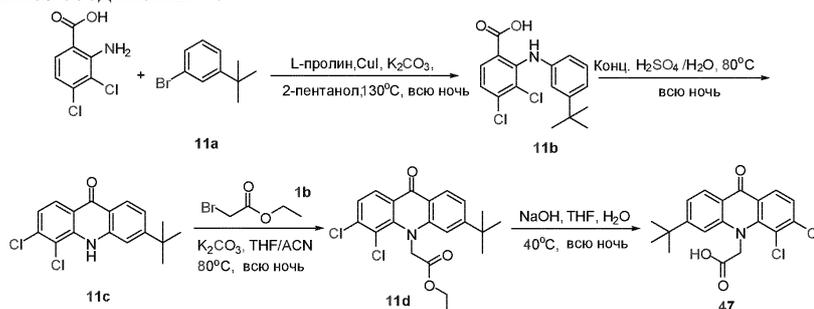
К смеси соединения 10d (2,0 г, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,4 г, 19,5 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле/THF (30,0 мл/30,0 мл) добавляли соединение 1b (1,3 г, 7,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение всей ночи, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=10:1) и фильтровали с получением соединения 10f (150 мг, 1%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 394,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

К смеси соединения 10f (150 мг; 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15,0 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (153 мг, 3,80 ммоль, 10,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C всю ночь, разбавляли ледяной водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 51 (110 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.0 (br, 1H), 8.23 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H). LC/MS: 366,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 28. Синтез соединения 47



Стадия 1.

Смесь 2-амино-3,4-дихлорбензойной кислоты (1,5 г, 7,3 ммоль, 1,0 экв.), соединения 11a (3 г, 14,6 ммоль, 2,0 экв.), карбоната калия (2,0 г, 14,6 ммоль, 2,0 экв.), L-пролина (252,0 мг, 2,18 ммоль, 0,3 экв.) и оксида меди (I) (406,0 мг, 2,19 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 130°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, затем добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20,0 мл × 5), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 11b (1,7 г, 69%). LC/MS: 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Смесь соединения 11b (1,7 г, 5,0 ммоль) и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (50 мл /5 мл) нагревали при 80°C всю ночь, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного соединения 11с (1,05 г, 65,2%). LC/MS: 320,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

К смеси соединения 11с (1,05 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (910,8 мг, 6,6 ммоль, 2,0 экв.) в ацетонитриле/THF (20,0 мл /40,0 мл) добавляли соединение 1b (651,0 мг, 3,9 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 80°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 11d (97 мг, 7,2%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 406,1 [M+H]<sup>+</sup>.

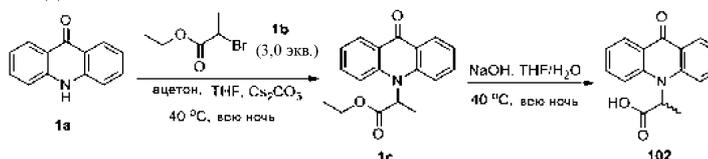
Стадия 4.

К смеси соединения 11d (197,0 мг; 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в THF (15 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (38,0 мг, 0,96 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой (3,0 мл), экстрагировали DCM (3,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc

(5,0 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с PE/EtOAc (объем/объем=3:1) и фильтровали с получением соединения 47 (71,0 мг, 78,5%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 1.35 (s, 9H). LC/MS: 378.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 29. Синтез соединения 102



Стадия 1.

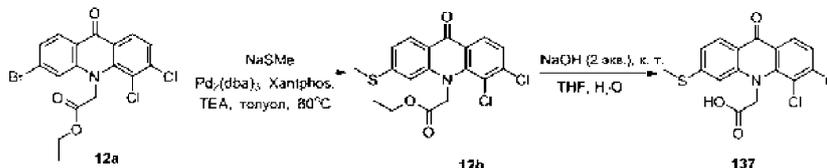
К смеси соединения 1a (500 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 г, 10,5 ммоль, 2,5 экв.) в ацетоне/THF (20 мл/10 мл) добавляли соединение 1b (1,4 г, 7,8 ммоль, 3,0 экв.) при к.т. Смесь затем перемешивали при 40 °C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, объем/объем=2:1) с получением 853 мг неочищенного соединения, которое дополнительно очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 1c (182 мг, 24,1%). LC/MS: 296,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

К смеси соединения 1c (182 мг; 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли по каплям раствор NaOH (98,7 мг, 2,5 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °C всю ночь, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой (3,0 мл), экстрагировали DCM (3,0 мл × 3). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (5,0 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 102 (161 мг, 93,1%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.31 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.82 (t, J=7.6 Гц, 2H), 7.69 (br, 2H), 7.36 (t, J=7.6 Гц, 2H), 6.07 (q, J=6.8 Гц, 1H), 1.76 (d, J=6.8 Гц, 3H). LC/MS: 268,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 30. Синтез соединения 137



Стадия 1.

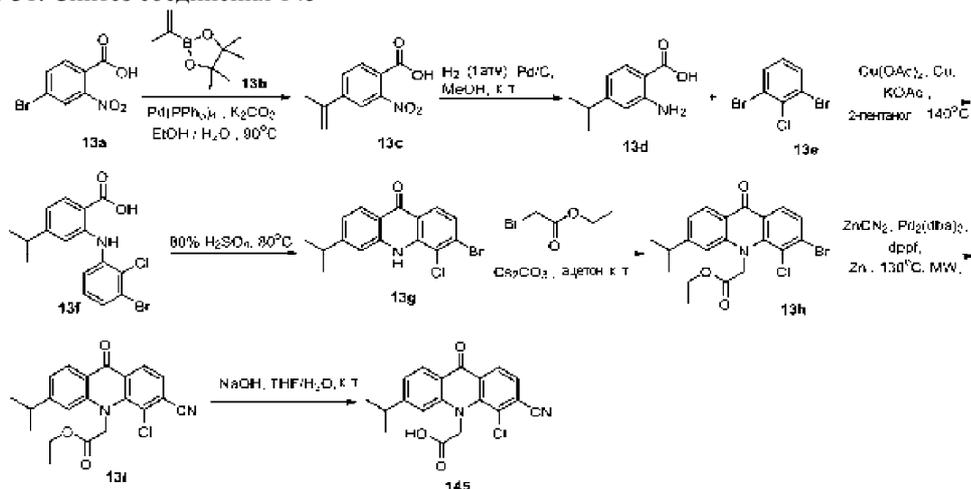
Смесь соединения 12a (50 мг, 0,11 ммоль), тиометилата натрия (11 мг, 0,13 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 мг, 0,005 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,01 ммоль), TEA (0,5 мл) в толуоле (4 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> перемешивали при 80 °C в закупоренной пробирке всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 12b (17,0 мг, 35,0%), LC/MS: 396.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

К смеси соединения 12b (17 мг; 0,04 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор NaOH (4 мг, 0,1 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (10 мл), подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 137 (10,0 мг, 62,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 113.16 (br, 1H), 8.19 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.60 (s, 3H) ppm, LC/MS: 368,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 31. Синтез соединения 145



## Стадия 1.

К смеси соединения 13a (2,46 г, 10 ммоль) и соединения 13b (3,3 г, 20 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (50 мл/10,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,5 г, 40 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (580 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>. Растворитель выпаривали, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 13c (2,7 г, неочищенного). LC/MS: 206,2 [M-H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения 13c (2,7 г, неочищенного) и Pd/C (500 мг, 20%) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) в течение 5 ч, затем отфильтровывали. Pd/C промывали MeOH (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 13d (2,4 г, 100%). LC/MS: 180,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

Смесь соединения 13d (540 мг, 3,0 ммоль), соединения 13e (1,2 г, 4,5 ммоль), KOAc (600 мг, 6,0 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (160 мг, 0,9 ммоль) и Cu (60 мг, 0,9 ммоль) в 2-пентаноле (10,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, затем охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли воду (50,0 мл), подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=5/1) с получением соединения 13f (680 мг, 61,8%). LC/MS: 368,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

Смесь соединения 13f (680 мг, 1,85 ммоль), серной кислоты (80%, 20,0 мл) нагревали при 70°C всю ночь, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения 13g (610 мг, 95,3%). LC/MS: 350,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

К смеси соединения 13g (710 мг, 2,06 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 мг, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли метил-2-бромацетат (0,35 мл, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. В реакционную смесь добавляли 2 н HCl (20 мл), экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением первой партии неочищенного продукта. Ту же реакцию повторяли с первой партией неочищенного продукта. Неочищенный продукт из второй реакции очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 13h (300 мг, 31,7%), LC/MS: 422,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

Смесь соединения 13h (100 мг, 0,23 ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (45 мг, 0,35 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (20 мг, 0,02 ммоль), drpf (24 мг, 0,4 ммоль), Zn (2 мг) в DMF (3 мл) перемешивали при 130°C под микроволновым облучением в течение 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл), экстрагировали EtOAc (20,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=5/1) с получением соединения 13i (45 мг, 51,7% неочищенного соединения), LC/MS: 369,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 7.

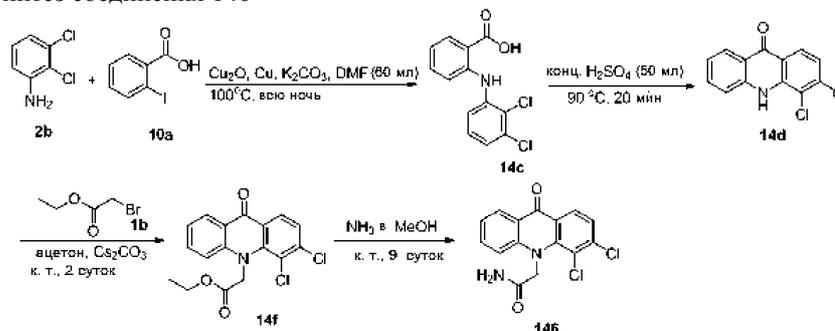
К смеси соединения 13i (45 мг; 0,12 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор NaOH (10 мг, 0,24

ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (10 мл), подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме.

Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 145 (10,4 мг, 23,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.25 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 1H), 1.27 (d, J=7.2 Гц, 6H) ppm, LC/MS: 355,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 32. Синтез соединения 146



Стадия 1.

Смесь соединения 2b (5,7 г, 35,2 ммоль, 1,0 экв.), соединения 10a (17,5 г, 70,4 ммоль, 2,0 экв.), карбоната калия (21,9 г, 158,4 ммоль, 4,5 экв.), порошкообразной меди (1,1 г, 17,6 ммоль, 0,5 экв.) и оксида меди (I) (2,5 г, 17,6 ммоль, 0,5 экв.) в DMF (60,0 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2 н NaOH (200,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного соединения 14c (содержащего соединение 2b, 2b:14c=4:5). LC/MS: 282,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Смесь неочищенного соединения 14c и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50,0 мл) нагревали при 90°C в течение 20 мин в атмосфере аргона, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного продукта, который растирали в порошок с ацетонитрилом, фильтровали и сушили с получением соединения 14d (3,5 г, 38,1%). LC/MS: 264,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

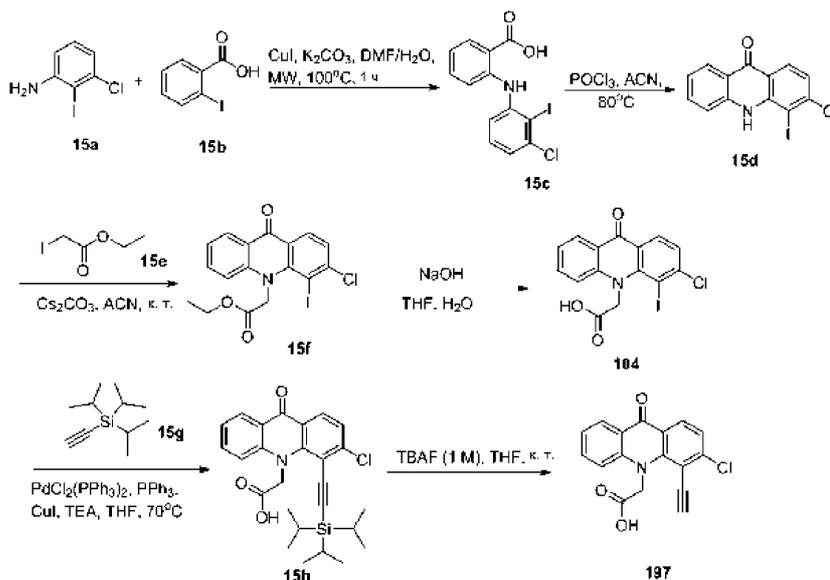
К смеси соединения 14d (500,0 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,5 г, 7,6 ммоль, 4,0 экв.) в ацетоне (10,0 мл) добавляли этил-2-бромацетат (952,0 мг, 5,7 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EA. Органический слой концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, объем/объем=2:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали на колонке с обращенной фазой с получением соединения 14f (173 мг, 26,1%). LC/MS: 350,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

Смесь соединения 14f (34,0 мг) и NH<sub>3</sub> в MeOH (6 М, 10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 9 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 146 (31,0 мг, ~100%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.18-8.25 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 5.03 (s, 2H). LC/MS: 321,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 33. Синтез соединения 197



## Стадия 1.

Смесь соединения 15a (2,4 г, 9,6 ммоль), соединения 15b (2,0 г, 8,0 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 г, 24,5 ммоль), CuI (1,6 г, 8,4 ммоль) в DMF (24 мл)/H<sub>2</sub>O (2,4 мл) перемешивали при 100°C в микроволновом облучении в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл), подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=5/1) с получением соединения 15c (1,8 г, неочищенного соединения). LC/MS: 374,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

К раствору соединения 15c (1,7 г, 4,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) по каплям добавляли POCl<sub>3</sub> (1,1 мл, 11,4 ммоль) при 80°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл), экстрагировали EA (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали нас. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=10/1) с получением соединения 15d (270 мг, 16,9%). LC/MS: 355,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

К смеси соединения 15d (270 мг, 0,76 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750 мг, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли соединение 15e (350 мг, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. В реакционную смесь добавляли 2 н HCl (20 мл), экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением первой партии неочищенного продукта. Ту же реакцию повторяли с первой партией неочищенного продукта. Неочищенный продукт из второй реакции очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 15f (80 мг, 23,8%). LC/MS: 442,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

К смеси соединения 15f (70 мг; 0,15 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор NaOH (15 мг, 0,3 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 104 (32,9 мг, 50,0%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.86 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.87-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.35 (s, 2H) ppm, LC/MS: 824,7 [2M-H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

Смесь соединения 104 (30,4 мг, 0,07 ммоль), соединения 15g (40 мг, 0,2 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5,0 мг, 0,007 ммоль), CuI (1 мг), PPh<sub>3</sub> (1 мг), Et<sub>3</sub>N (22 мг, 0,2 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл), подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH объем/объем=10/1) с получением соединения 15h (20,0 мг, 57,8). LC/MS: 468,3 [M+H]<sup>+</sup>.

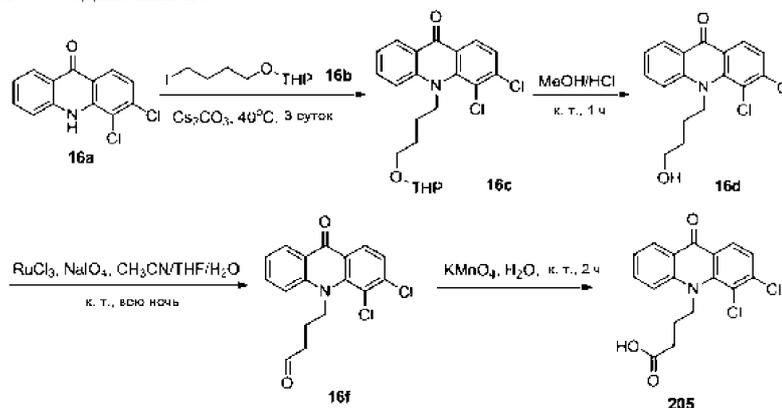
## Стадия 6.

К раствору соединения 15h (20,0 мг; 0,042 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (1 н, 0,05 мл, 0,05

ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли воду (10 мл), подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с ацетонитрилом (2 мл) и фильтровали с получением соединения 197 (7,1 мг, 54,3%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.33 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.18 (s, 1H) ppm, LC/MS: 312,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 34. Синтез соединения 205



Стадия 1.

Смесь соединения 16a (1 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения 16b (2,2 г, 7,6 ммоль, 2,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7 г, 11,4 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (10,0 мл) перемешивали при 40°C в течение трех суток в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, объем/объем=10:1) с получением соединения 16c (0,3 г, 18,9%) LC/MS: 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Смесь соединения 16c (0,3 г) и HCl в MeOH (6 М, 10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 16d (0,2 г, 83%). LC/MS: 336,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

К смеси соединения 16d (30 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и NaIO<sub>4</sub> (96 мг, 0,45 ммоль, 5,0 экв.) в смеси растворителя ацетонитрила/THF/воды (2 мл/2 мл/3 мл) добавляли RuCl<sub>3</sub> (3 мг, 0,01 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением неочищенного соединения 16f (30 мг, 60% соединения 16d, 40% соединения 16f). LC/MS: 334,1 [M+H]<sup>+</sup>.

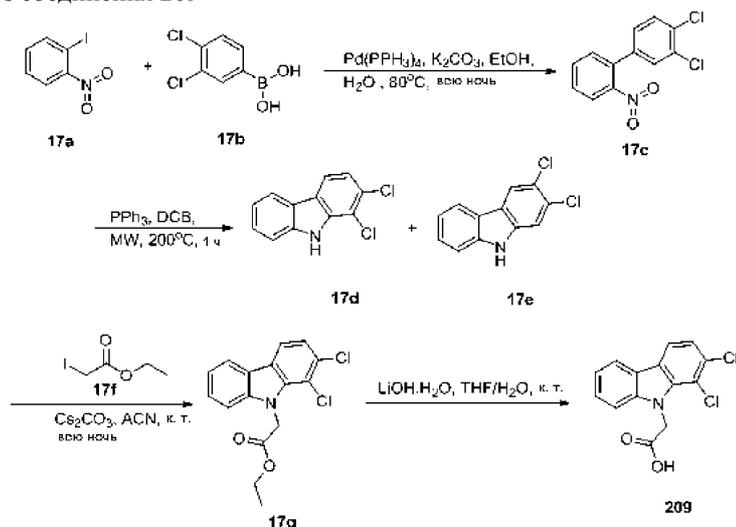
Стадия 4.

Смесь соединения 16d и соединения 16f (30 мг, 60% соединения 16d, 40% соединения 16f, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (5,0 мл) добавляли KMnO<sub>4</sub> (2 М, 0,5 мл, 0,18 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl, экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали с получением 205 (2,4 мг, 19,2%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.07 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.84 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.39 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.66 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.89 (t, J=7.0 Гц, 2H), 1.55 (t, J=7.2 Гц, 2H)

LC/MS: 350,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 35. Синтез соединения 209



## Стадия 1.

К смеси соединения 17a (1,25 г, 5,0 ммоль) и соединения 17b (1,15 г, 6,0 ммоль) в EtOH/H<sub>2</sub>O (30,0 мл/10,0 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 г, 15,0 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (280 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем= 100/1) с получением соединения 17c (1,26 г, 91,3%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 2.

Смесь соединения 17c (130 мг, 0,5 ммоль), PPh<sub>3</sub> (400 мг, 1,5 ммоль) в дихлорбензоле (3 мл) нагревали до 200°C в течение 1 ч под микроволновым облучением. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=20/1) с получением соединения 17d (150 мг, неочищенное соединение). LCMS: 234,2 [M-H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

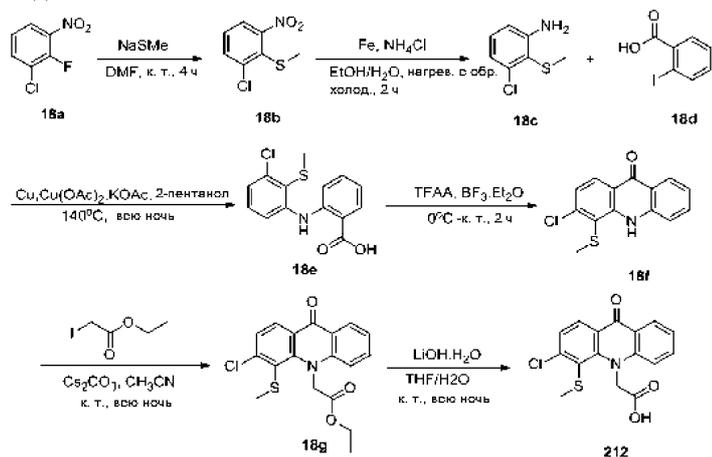
К смеси соединения 17d (150 мг, неочищенного соединения) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 мг, 0,9 ммоль) в ацetonитриле (5,0 мл) добавляли соединение 17f (130 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=30/1) с получением соединения 17g (88 мг, 91,3%).

## Стадия 4.

К раствору соединения 17g (88 мг, 0,27 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли раствор LiOH.H<sub>2</sub>O (25 мг, 0,59 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25,0 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 209 (60,6 мг, 76,6%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.16 (br, 1H), 8.24-8.17 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.52 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Гц, 1H), 5.52 (s, 2H) ppm, LC/MS: 292,1 [M-H]<sup>+</sup>.

## Пример 36. Синтез соединения 212



## Стадия 1.

Смесь соединения 18a (5,0 г, 28,48 ммоль, 1,0 экв.) и NaSMe (2,6 г, 37,03 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (50,0 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь в атмосфере аргона, концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA, объем/объем=50:1) с получением соединения 18b (3,4 г, 59%). LC/MS: 204,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения 18b (3,4 г, 16,75 ммоль, 1,0 экв.), Fe (4,7 г, 83,75 ммоль, 5,0 экв.) и NH<sub>4</sub>Cl (4,5 г, 83,75 ммоль, 5,0 экв.) в EtOH/H<sub>2</sub>O (25 мл/5 мл) нагревали до температуры образования флегмы в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA, объем/объем=30:1) с получением соединения 18c (2,8 г, 96%). LC/MS: 174,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

Смесь соединения 18d (1,2 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения 18c (1,0 г, 4,8 ммоль, 1,2 экв.), ацетата калия (940 мг, 9,6 ммоль, 2,0 экв.), порошкообразной меди (92 мг, 1,44 ммоль, 0,3 экв.) и ацетата меди (262 мг, 1,44 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 н NaOH (100,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl, экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали. Остаток растирали в порошок с PE и фильтровали с получением соединения 18e (880 мг, 63%). LC/MS: 294,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

Смесь соединения 18e (400 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.), TFAA (1 мл) и эфирата трехфтористого бора (1 M, 0,5 мл) перемешивали при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере аргона, выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили до образования неочищенного соединения 18f (350 мг, 93%). LC/MS: 276,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

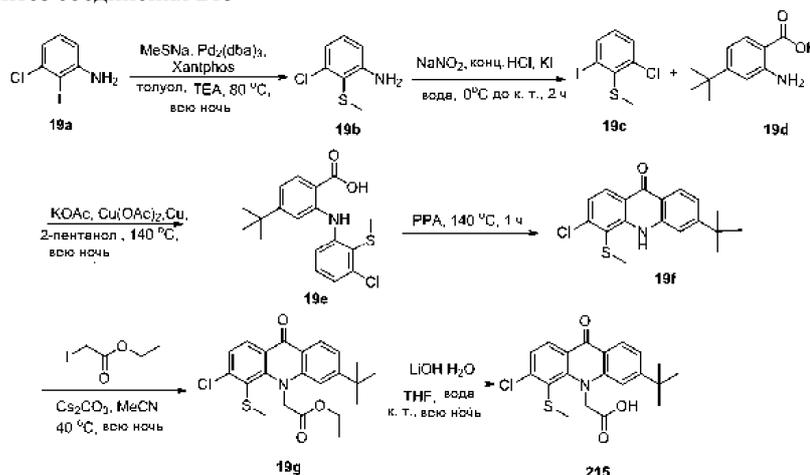
К смеси соединения 18f (350 мг, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,25 г, 3,81 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (20 мл) добавляли этилйодацетат (680 мг, 3,17 ммоль, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с обращенной фазой с получением соединения 18g (130 мг, 28%). LC/MS: 362,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

К смеси соединения 18g (120 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли по каплям раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (56 мг, 1,33 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 212 (85,2 мг, 77%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.96 (brs, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.0 Гц, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). LC/MS: 334,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 37. Синтез соединения 215



## Стадия 1.

Смесь соединения 19a (1,0 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (230 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (232 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.), MeSNa (420 мг, 6,0 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (1,0 мл) в толуоле (10,0 мл) перемешивали при 80°C всю ночь в атмосфере аргона, затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, объем/объем=20:1) с получением соединения 19b (912 мг,

прибл. 100%). LC/MS: 174,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Смесь соединения 19b (912 мг, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) и 2 н HCl (20,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли NaNO<sub>2</sub> (439 мг, 6,4 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, добавляли KI (2,6 г, 15,9 ммоль, 3,0 экв.), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения 19c (1,2 г, 80%).

Стадия 3.

Смесь соединения 19d (600 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.), соединения 19c (1,3 г, 4,0 ммоль, 1,3 экв.), ацетата калия (608 мг, 6,2 ммоль, 2,0 экв.), порошкообразной меди (60 мг, 0,93 ммоль, 0,3 экв.) и ацетата меди (169 мг, 0,93 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (60,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере аргона, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 н NaOH (200,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl, экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали. Остаток растирали в порошок с PE и фильтровали с получением соединения 19e (755 мг, 68,6%). LC/MS: 350,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

Смесь соединения 19e (400 мг) и PPA (10,0 мл) нагревали при 140°C в течение 1 ч в атмосфере аргона, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили до неочищенного соединения 19f (377 мг, прибл. 100%). LC/MS: 332,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5.

К смеси соединения 19f (377 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 г, 3,4 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (20 мл) добавляли этилйодацетат (1,2 г, 5,7 ммоль, 5,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 40°C и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc.

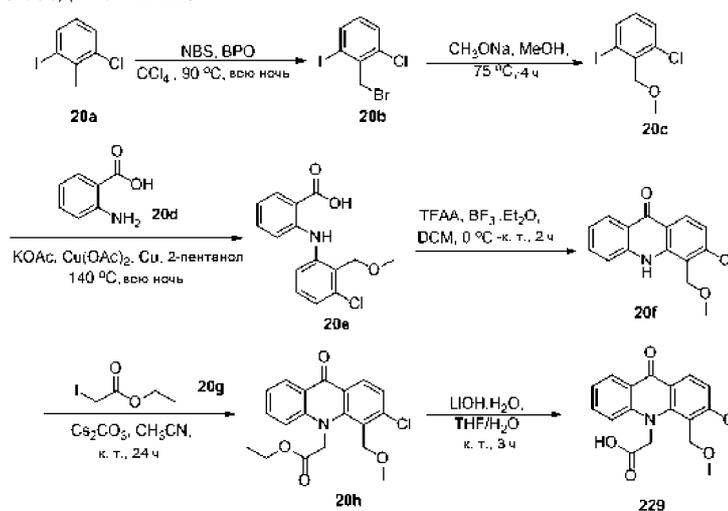
Органический слой концентрировали и остаток очищали на колонке с обращенной фазой с получением соединения 19g (210 мг, 44,2%). LC/MS: 418,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6.

К смеси соединения 19g (50 мг; 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) по каплям добавляли раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (51 мг, 1,2 ммоль, 10,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 215 (34,6 мг, 62,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.98 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.12 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.44 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). LC/MS: 390.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 38. Синтез соединения 229



Стадия 1.

К раствору соединения 20a (5,0 г, 19,8 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (50 мл) добавляли BPO (48,0 мг, 0,2 ммоль) и NBS (3,52 г, 19,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (PE) с получением соединения 20b (3,0 г, 46%) в виде белого твердого вещества.

## Стадия 2.

К раствору соединения 20b (3,0 г, 9,1 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (491,4 мг, 9,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80°C всю ночь, охлаждали до комнатной температуры, выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии на колонке силикагеле (PE) с получением соединения 20c (1,1 г, 43%) в виде желтого масла.

## Стадия 3.

Смесь соединения 20c (0,9 г, 3,2 ммоль), соединения 20d (364 мг, 2,7 ммоль), ацетата калия (521 мг, 5,3 ммоль), ацетата меди (160 мг, 0,8 ммоль) и порошкообразной меди (51 мг, 0,8 ммоль) в 2-пентаноле (30 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере азота, затем охлаждали до к. т. Добавляли воду (30 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 1 н HCl, экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50,0 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали методом растирания в порошок с ацетонитрилом и фильтровали с получением соединения 20e (560 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: 290,2 [M-H].

## Стадия 4.

К раствору соединения 20e (210 мг, 0,8 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1 М, 0,5 мл) и TFAA (1,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфера  $\text{N}_2$ . Добавляли воду (10 мл). Смесь доводили до pH= 7-8 при помощи нас.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.), экстрагировали DCM (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 20f (190 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

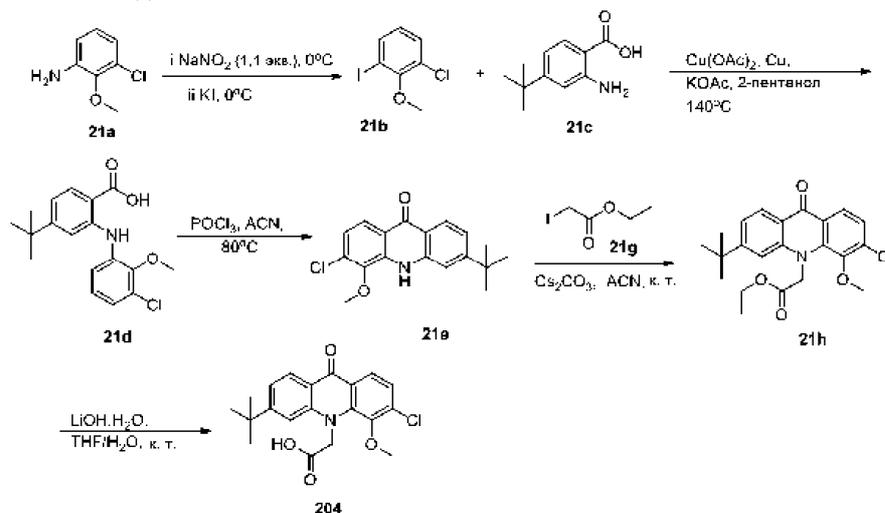
Смесь соединения 20f (100 мг, 0,37 ммоль), соединения 20g (157 мг, 0,73 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (359 мг, 1,10 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (PE/EA=10:1) с получением соединения 20h (25 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 360,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

К раствору соединения 20h (25 мг, 0,07 ммоль) в THF (5 мл) добавляли  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (15 мг, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, подкисляли 2 н HCl (20 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (DCM/MeOH=10:1) с получением соединения 229 (10 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  8.26 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.20 (d, J=8 Гц, 1 H), 7.74 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.60 (d, J= 8.8 Гц, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.30 (t, J=7.2 Гц, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.46 (s, 3H) ppm. LC/MS: 332,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 39. Синтез соединения 204



## Стадия 1.

Смесь соединения 21a (2,0 г, 12,7 ммоль) и 4 н  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (0,96 г, 14,0 ммоль) в воде (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 20 мин, затем добавляли к раствору KI (10 г,

63,5 ммоль) в воде (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл × 2) и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 21b (3,5 г, 100%).

Стадия 2.

Смесь соединения 21b (1,1 г, 3,9 ммоль), соединения 21c (0,5 г, 2,6 ммоль), KOAc (510 мг, 5,2 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (140 мг, 0,78 ммоль) и Cu (50 мг, 0,78 ммоль) в 2-пентаноле (10,0 мл) перемешивали при 140°C в закупоренной пробирке всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50,0 мл). Смесь подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl, экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=5/1) с получением соединения 21d (810 мг, 93,5%). LC/MS: 334,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

К раствору соединения 21d (810 мг; 2,43 ммоль) в ацетонитриле (30,0 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (0,56 мл, 6,1 ммоль) по каплям при 80°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры. Остаток добавляли EtOAc (50,0 мл), промывали нас. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc объем/объем=10/1) с получением соединения 21e (350 мг, 46,8%). LC/MS: 316,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

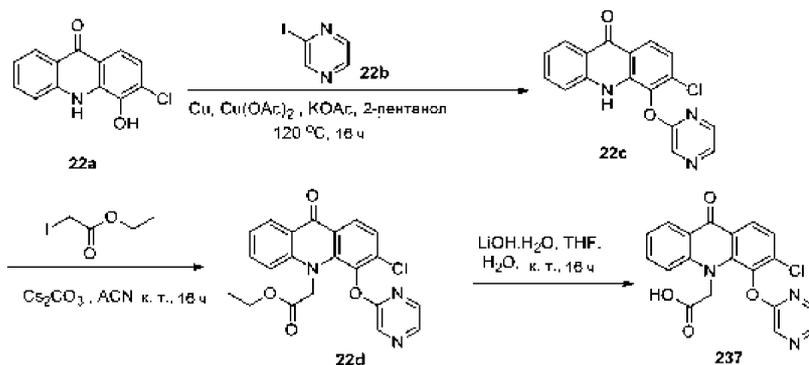
К смеси соединения 21e (350 мг, 1,11 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,08 г, 3,33 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли соединение 21g (480 мг, 2,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. В реакционную смесь добавляли 2 н HCl (20 мл), экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 21h (300 мг, 67,2%). LC/MS: 402,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5.

К смеси соединения 21h (300 мг; 0,76 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (70 мг, 1,5 ммоль) в H<sub>2</sub>O (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 204 (280 мг, 97,9%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.41 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm, LC/MS: 374,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 40. Синтез соединения 237



Стадия 1.

Смесь соединения 22a (100 мг, 0,407 ммоль, 1,0 экв.), соединения 22b (100 мг, 0,488 ммоль, 1,2 экв.), ацетата калия (100 мг, 1,018 ммоль, 2,5 экв.), ацетата меди (37 мг, 0,204 ммоль, 0,5 экв.) и порошкообразной меди (13 мг, 0,204 ммоль, 0,5 экв.) в 2-пентаноле (8,0 мл) перемешивали при 120°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали в порошок с PE (2 мл) и фильтровали с получением соединения 22c (112 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: 324,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

К смеси соединения 22c (102 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (257 мг, 0,785 ммоль, 2,5 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли этилйодацетат (168 мг, 0,785 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь пере-

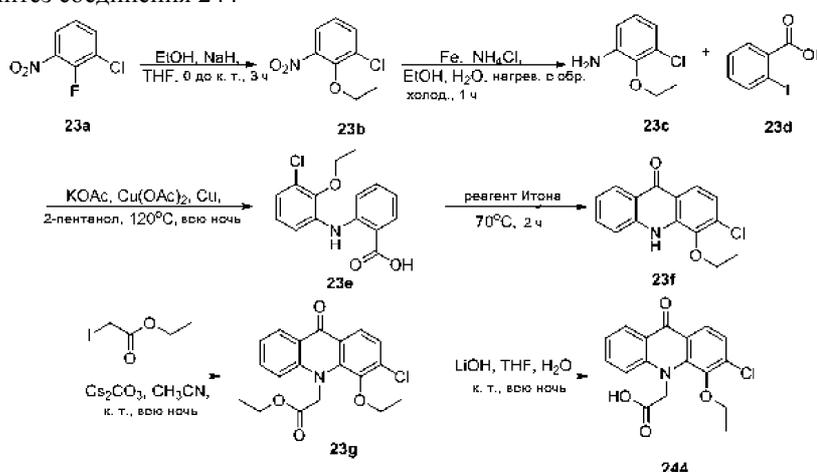
мешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA=4:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 22d (32 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: 410,2 [M+H]<sup>+</sup>

Стадия 3.

Смесь соединения 22d (32 мг; 0,078 ммоль, 1,0 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (10 мг, 0,234 ммоль, 3,0 экв.) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (1 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 мл × 2). Нормальный водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (3 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 237 (10 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.86 (br, 1H), 8.98(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.22 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.67 (t, J=8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.42 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8.8 Гц, 1H), 4.12 (s, 2H). LC/MS: 382,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 41. Синтез соединения 244



Стадия 1.

К смеси этанола (15,8 г, 342 ммоль, 3,0 экв.), NaH (60%) (16 г, 399 ммоль, 3,5 экв.) в THF (150 мл) медленно добавляли раствор соединения 23a (20 г, 114 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) для сохранения температуры реакции ниже 10°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (300 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (150,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150,0 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 23b в виде желтого масла (30 г, прибл. 100%).

Стадия 2.

Смесь соединения 23b (30 г, 114 ммоль, 1,0 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (6,1 г, 114 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (210 мл) и воде (90 мл) нагревали до температуры образования флегмы и частями добавляли Fe (19 г, 342 ммоль, 3,0 экв.). После добавления смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через целит. К фильтрату добавляли воду (400 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения 23c в виде желтого масла (26 г, прибл. 100%). LC/MS: 172,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

Смесь соединения 23c (3,0 г, 17,5 ммоль, 1,0 экв.), соединения 23d (4,3 г, 17,5 ммоль, 1,0 экв.), ацетата калия (3,5 г, 35,0 ммоль, 2,0 экв.), ацетата меди (0,96 г, 5,3 ммоль, 0,3 экв.) и порошкообразной меди (0,34 г, 5,3 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (50,0 мл) перемешивали при 120°C всю ночь в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (30,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl и добавляли воду (50,0 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (50,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50,0 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали растированием в порошок с PE (20 мл) с получением соединения 23e (3,7 г, 60%). LC/MS: 292,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

Смесь соединения 23e (500 мг, 1,7 ммоль) и реагента Итона (5 мл) нагревали при 70°C в течение 2 ч, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного соединения 23f (300 мг, 63%). LC/MS: 274,1 [M+H]<sup>+</sup>

## Стадия 5.

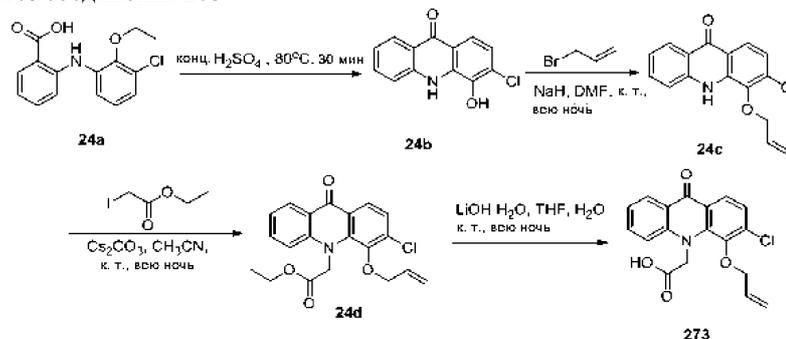
К смеси соединения 23f (230 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (824 мг, 2,5 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли этилйодацетат (363 мг, 1,68 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 23g (310 мг, прибл. 100%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 360,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

Смесь соединения 23g (200 мг; 0,55 ммоль, 1,0 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (116 мг, 2,77 ммоль, 5,0 экв.) в THF (5,0 мл) и H<sub>2</sub>O (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (15,0 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 244 (55 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.19 (s, 1H), 8.24 (dd, J=1.6 Гц, 8.0 Гц, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.37 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.92 (q, J=6.8 Гц, 2H), 1.38 (t, J=6.8 Гц, 3H). LC/MS: 332,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 42. Синтез соединения 273



## Стадия 1.

Смесь соединения 24a (2,7 г, 9,3 ммоль) и конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (27 мл) нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растирали в порошок с EtOAc (10 мл) и фильтровали с получением соединения 24b (1,4 г, 55%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.29 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.21 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.21 (d, J=8.8 Гц, 1H). LC/MS: 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

К смеси соединения 24b (245 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (25 мл) добавляли NaH (60%) (48 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли аллилбромид (121 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), а затем смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь в атмосфере азота. Добавляли воду (75 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали растиранием в порошок с EtOAc/PE (3 мл/9 мл) с получением соединения 24c (130 мг, 45%). LC/MS: 286,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

К смеси соединения 24c (130 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (446 мг, 1,38 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (15 мл) добавляли этилйодацетат (196 мг, 0,92 ммоль, 2,0 экв.).

Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали методом преп.-HPLC с получением соединения 24d (113 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 372,2 [M+H]<sup>+</sup>.

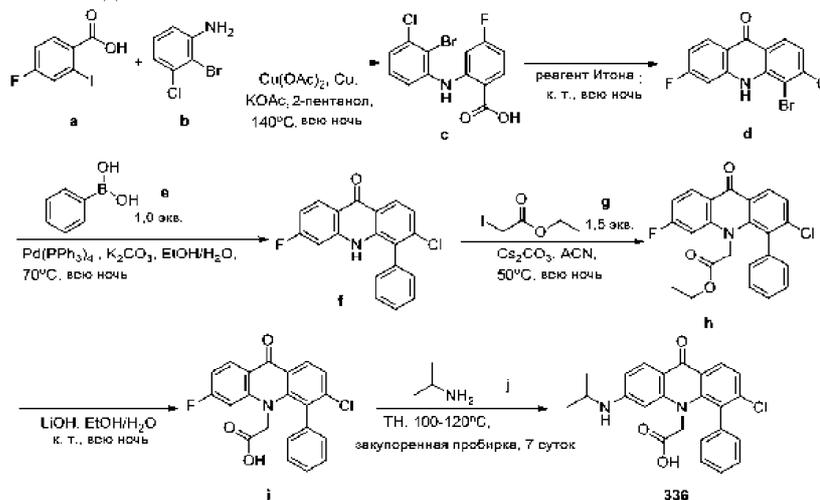
## Стадия 4.

Смесь соединения 24d (105 мг; 0,28 ммоль, 1,0 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (60 мг, 1,4 ммоль, 5,0 экв.) в THF (10,0 мл) и H<sub>2</sub>O (10,0 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь, разбавляли водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (30,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с по-

лучением соединения 273 (30 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13.14 (s, 1H), 8.25 (dd,  $J=0.8, 8.0$  Гц, 1H), 8.07 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.61 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.37 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 5.44-5.39 (dd,  $J=1.6, 17.2$  Гц, 1H), 5.28 (d,  $J=15.6$  Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (d,  $J=6.0$  Гц, 2H). LC/MS: 344,2 [M+H] $^+$ .

Пример 43. Синтез соединения 336



Стадия 1.

Смесь соединения a (1,33 г, 5 ммоль, 1,0 экв.), соединения b (1,5 г, 7,5 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (1,3 г, 12,5 ммоль, 2,5 экв.), порошкообразной меди (100,0 мг, 1,5 ммоль, 0,3 экв.) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (270,0 мг, 1,5 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфера  $\text{N}_2$ , затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (100 мл), подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (EtOAc) с получением соединения c (1,14 г, 66%). LC/MS: 341,9 [M-H] $^-$ .

Стадия 2.

Смесь соединения c (1,14 г, 3,3 ммоль) в реагенте Итона (10 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Смесь выливали в ледяную воду (50 г) и экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения d (0,54 г, 50%). LC/MS: 325,9 [M+H] $^+$ .

Стадия 3.

Смесь соединения d (540,0 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.), соединения e (205,0 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (96 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (700,0 мг, 4,98 ммоль, 3,0 экв.) в EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (50,0 мл/10 мл) перемешивали при 70°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc=2/1) с получением соединения f (480 мг, 89%). LC/MS: 324,1 [M+H] $^+$ .

Стадия 4.

Смесь соединения f (480,0 мг, 1,48 ммоль, 1,0 экв.), соединения g (475,1 мг, 2,22 ммоль, 1,5 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,0 г, 2,96 ммоль, 2,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) нагревали до 50°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли 1 н HCl до значения pH=3 и экстрагировали EtOAc (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения h (220 мг, 36%). LC/MS: 410,2 [M+H] $^+$ .

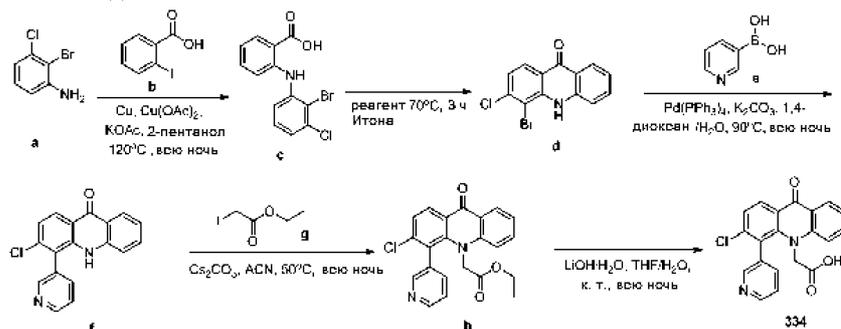
Стадия 5.

Смесь соединения h (220,0 мг, 0,29 ммоль), LiOH (40,0 мг, 0,88 ммоль, 3,0 экв.) в THF/ $\text{H}_2\text{O}$ /EtOH (5 мл/1 мл/2 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times$  2). Водную фазу доводили до значения pH = 3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением соединения i (170 мг, 83%). LC/MS: 382,0 [M+H] $^+$ .

Стадия 6.

Смесь соединения i (60 мг, 0,15 ммоль) в THF (5 мл) и соединения j (2 М в THF, 2 мл) перемешивали при 120°C в закупоренной пробирке в течение 7 суток. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали методом преп.-HPLC (C18) с получением соединения 336 (19,5 мг, 30%). LC/MS: 421,2 [M+H] $^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.24 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.92 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 1H), 1.12-1.13 (m, 6H).

## Пример 44. Синтез соединения 334



## Стадия 1.

Смесь соединения a (7,9 г, 38 ммоль, 1,2 экв.), соединения b (8,0 г, 32 ммоль, 1,0 экв.), порошкообразной Cu (0,61 г, 9,6 ммоль, 0,3 экв.), Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,7 г, 9,6 ммоль, 0,3 экв.) и KOAc (9,4 г, 96 ммоль, 3,0 экв.) в 2-пентаноле (200 мл) перемешивали при 120°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub> и охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (100 мл), подкисляли до значения pH=5 при помощи 1 н HCl, и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое растирали в порошок с ацетонитрилом (30 мл), фильтровали с получением соединения c (4,2 г, 40%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 326,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения c (4,2 г, 12,9 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (50 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub> и охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Суспензию фильтровали и твердое вещество сушили с получением соединения d (4,0 г, прибл. 100%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.79 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.2 Гц, 1H). LC/MS: 307,9 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

Смесь соединения d (400,0 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), соединения e (330,0 мг, 2,6 ммоль, 2,0 экв.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150,0 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (540,0 мг, 3,9 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане/H<sub>2</sub>O (20 мл / 4 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, а затем концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EtOAc) с получением соединения f (260,0 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 307,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

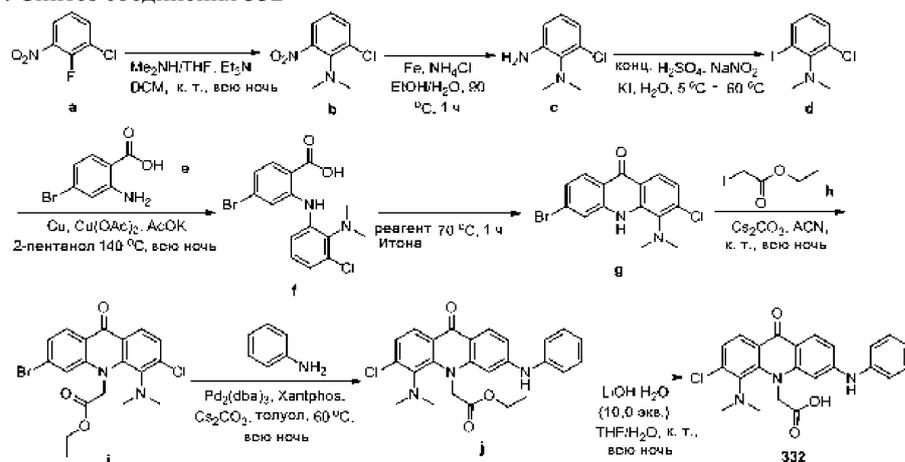
Смесь соединения f (260,0 мг, 0,85 ммоль, 1,0 экв.), соединения g (370,0 мг, 1,7 ммоль, 2,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (830,0 мг, 2,55 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 50°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, а затем концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (EA/PE=1:1) с получением соединения h (25,0 мг, 7%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 379,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

Смесь соединения h (25 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H<sub>2</sub>O (25 мг, 0,6 ммоль, 10,0 экв.) в THF/H<sub>2</sub>O (5 мл / 1 мл) перемешивали при к. т. всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и полученную смесь подкисляли до значения pH=1 при помощи 1 н HCl, затем фильтровали с получением соединения 334 (3,1 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.74 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.74 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.55 (s, 2H). LC/MS: 365,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 45. Синтез соединения 332



## Стадия 1.

К раствору соединения **a** (20 г, 114 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (13,7 г, 136 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (100 мл) добавляли  $\text{Me}_2\text{NH}$  (2М в THF, 91 мл, 182 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, добавляли DCM (300 мл) и промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения **b** (21,6 г, 95%) в виде бесцветной жидкости. LCMS: 201,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2.

Смесь соединения **b** (21,6 г, 108 ммоль, 1,0 экв.), порошкообразного Fe (30,8 г, 550 ммоль, 5,1 экв.) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (59,0 г, 1,1 моль, 10,2 экв.) в EtOH/H<sub>2</sub>O (250 мл/50 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Осадок промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (EA/PE=1/30) с получением соединения **c** (18 г, 96%) в виде светло-коричневой жидкости. LCMS: 171,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 3.

К смеси соединения **c** (18,0 г, 106 ммоль, 1,0 экв.) в воде (240 мл) и конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (60 мл) добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (7,32 г, 106 ммоль, 1,0 экв.) в 30 мл воды с поддержанием температуры ниже 10°C. После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин и выливали в раствор KI (21,9 г, 132 ммоль, 1,25 экв.) в воде (120 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, охлаждали и добавляли  $\text{CHCl}_3$  (300 мл). Органический слой отделяли и последовательно промывали нас.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 мл), 1 М тиосульфатом натрия (100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения **d** (20,6 г, 69,2%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (dd,  $J=1.2, 8.0$ , 1H), 7.22 (dd,  $J=1.2, 8.0$ , 1H), 6.69 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 2.77 (s, 6 H). LCMS: 282,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 4.

Смесь соединения **e** (2,0 г, 9,3 ммоль, 1,0 экв.), соединения **d** (3,9 г, 14,0 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (2,7 г, 28,0 ммоль, 3,0 экв.), порошкообразной меди (179 мг, 2,8 ммоль, 0,3 экв.) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (510 мг, 2,8 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере  $\text{N}_2$ , затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 н NaOH (100,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl и экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток растирали в порошок с PE/EA (10/1) и фильтровали с получением соединения **f** (1,6 г, 47%). LC/MS: 369,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 5.

Раствор соединения **f** (1,6 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (20,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением соединения **g** (1,3 г, 87%). LC/MS: 351,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 6.

Смесь соединения **g** (1,3 г, 3,7 ммоль, 1,0 экв.), соединения **h** (1,6 г, 7,4 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,6 г, 11,1 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (50,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Добавляли воду (50 мл) к водяной реакционной смеси (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток растирали в порошок с ацетонитрилом и фильтровали с получением соединения **i** (850,0 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 437,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 7.

Смесь соединения **i** (150,0 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.), анилина (65,0 мг, 0,7 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (32,0 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.),  $\text{Xantphos}$  (20,0 мг, 0,035 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (343,0 мг, 1,05 ммоль,

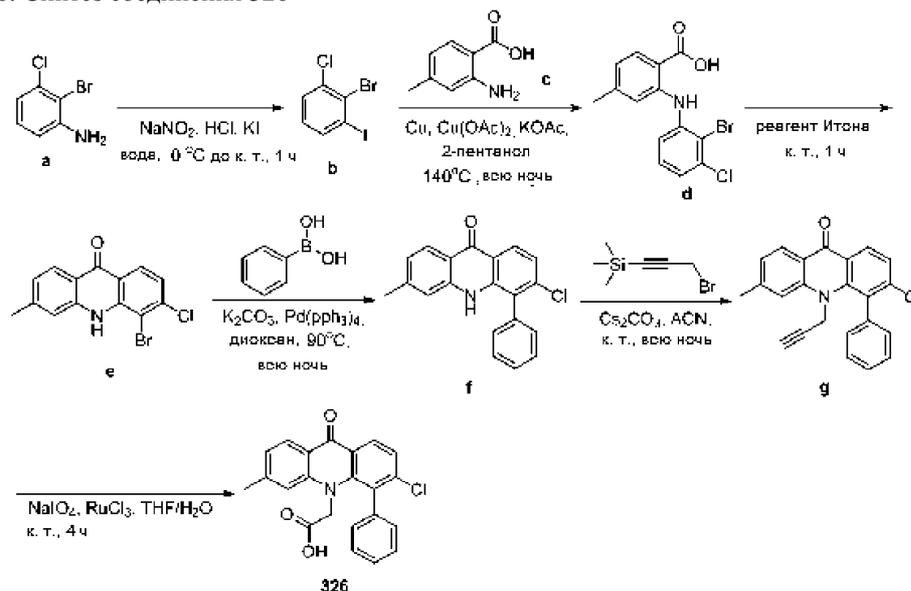
3,0 экв.) в толуоле (5 мл) нагревали до 60°C и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1 - 2/1) с получением соединения j (103,0 мг, 67%). LC/MS: 450,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 8.

Смесь соединения j (103,0 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H<sub>2</sub>O (281,0 мг, 6,7 ммоль, 10,0 экв.) в смеси растворителей THF (10,0 мл), EtOH (6,0 мл) и H<sub>2</sub>O (3,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (20 мл), а затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи конц. HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeCN=1/9 - 1/1, 1% TFA) с получением соединения 332 (50,0 мг, 52,1%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 2.11 (s, 6H). LC/MS: 422,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 46. Синтез соединения 326



Стадия 1.

Смесь соединения **a** (10,0 г, 48,4 ммоль, 1,0 экв.) и 2 н HCl (240,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C и добавляли NaNO<sub>2</sub> (4,0 г, 58,1 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, добавляли KI (24,1 г, 145,3 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем экстрагировали DCM (100 мл × 3). Экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения **b** (10,8 г, 71%).

Стадия 2.

Смесь соединения **c** (1,2 г, 7,95 ммоль, 1,0 экв.), соединения **b** (3,0 г, 9,5 ммоль, 1,2 экв.), Cu (150,0 мг, 2,4 ммоль, 0,3 экв.) и KOAc (4,2 г, 23,4 ммоль, 3 экв.) в 2-пентаноле (50 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 2/1) с получением соединения **d** (2,3 г, 85%). LC/MS: 340,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

Смесь соединения **d** (2,3 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 2/1) с получением соединения **e** (997 мг, 46%). LC/MS: 322,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

Смесь соединения **e** (500,0 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.), фенолбороновой кислоты (357,0 мг, 2,93 ммоль, 2,0 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (504,0 мг, 3,65 ммоль, 2,5 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (84,0 мг, 0,073 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 2/1) с получением соединения **f** (325,0 мг, 69%). LC/MS: 320,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5.

Смесь соединения **f** (320,0 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), (3-бромпроп-1-ин-1-ил)триметилсилана (391,0 мг, 2,05 ммоль, 2,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (653,0 мг, 1,79 ммоль, 2,0 экв.) в ацетонитриле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали.

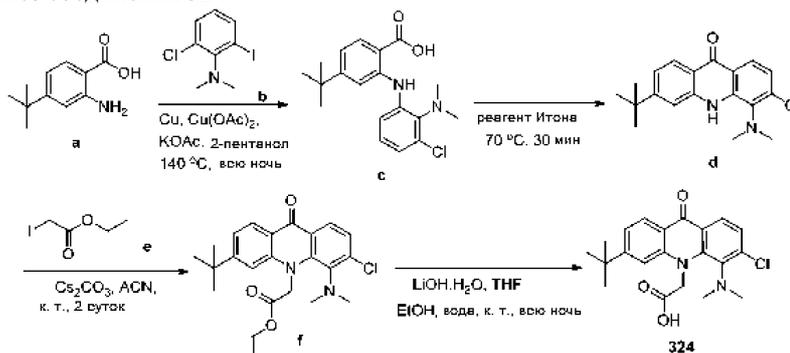
Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 2/1) с получением соединения g (120,0 мг, 33%). LC/MS: 358,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6.

К раствору соединения g (50,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) и NaIO<sub>4</sub> (148,0 мг, 0,7 ммоль, 5,0 экв.) в THF/H<sub>2</sub>O (10 мл/2 мл) добавляли RuCl<sub>3</sub> (6,2 мг, 0,028 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное соединение очищали методом преп.-HPLC (ацетонитрил и вода с TFA как модификатор) с получением соединения 326 (16 мг, 30,4%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.29 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.10 (d, J= 8.4 Гц, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.14 (d, J= 8.0 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). LC/MS: 378,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 47. Синтез соединения 324



Стадия 1.

Раствор соединения a (1,0 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.), соединения b (2,2 г, 7,8 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (1,6 г, 15,6 ммоль, 3,0 экв.), порошкообразной меди (100,0 мг, 1,6 ммоль, 0,3 экв.) и Cu(OAc)<sub>2</sub> (291,0 мг, 1,6 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 н NaOH (100,0 мл). Смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1, 1% AcOH) с получением соединения c (950,0 мг, 53%). LC/MS: 347,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Раствор соединения c (950,0 мг, 2,7 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (20,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяную воду и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением соединения d (1,0 г, прибл. 100%). LC/MS: 329,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

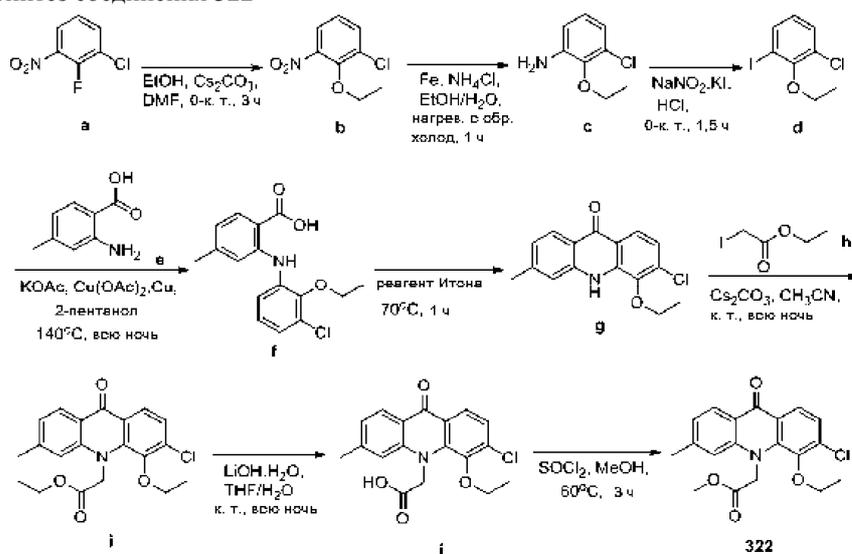
Раствор соединения d (600,0 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения e (783,0 мг, 3,6 ммоль, 2,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 г, 5,4 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (20,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Органический слой концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeCN=3/7 - 0/100, 1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) с получением соединения f (162,0 мг, 21,4%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

Смесь соединения f (162,0 мг; 0,39 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H<sub>2</sub>O (164,0 мг, 3,9 ммоль, 10,0 экв.) в смеси растворителей THF (10,0 мл), EtOH (6,0 мл) и H<sub>2</sub>O (3,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи концентрированной HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением соединения 324 (50 мг, 33,1%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.91 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). LC/MS: 387,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 48. Синтез соединения 322



## Стадия 1.

Смесь этанола (1,6 г, 31,4 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13,3 г, 41,0 ммоль, 3,6 экв.) в  $\text{DMF}$  (20 мл) перемешивали в ледяной бане и медленно добавляли раствор соединения **a** (2,0 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.). После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30,0 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения **b** (2,3 г, прибл. 100%) в виде желтого масла. LC/MS: 202,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2.

Смесь соединения **b** (2,3 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2,9 г, 54,7 ммоль, 5,0 экв.) в этаноле (25 мл) и воде (5 мл) нагревали до температуры образования флегмы и частями добавляли  $\text{Fe}$  (3,1 г, 54,7 ммоль, 5,0 экв.). После добавления смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до к. т. и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного соединения **c** (1,9 г, прибл. 100%) в виде желтого масла. LC/MS: 172,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 3

Раствор соединения **c** (1,9 г, 11,1 ммоль, 1,0 экв.) в 3 М  $\text{HCl}$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор  $\text{NaNO}_2$  (840,0 мг, 12,2 ммоль, 1,1 экв.) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем добавляли раствор  $\text{KI}$  (5,5 г, 33,3 ммоль, 3,0 экв.) в 5 мл воды. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, выливали в воду (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои последовательно промывали нас.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (25 мл  $\times$  2) и солевым раствором (25 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения **d** (2,6 г, 83%) в виде красной жидкости. LCMS: 282,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 4.

Смесь соединения **d** (580,0 мг, 3,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения **e** (1,3 г, 4,6 ммоль, 1,2 экв.),  $\text{KOAc}$  (753,0 мг, 7,7 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (210,0 мг, 1,2 ммоль, 0,3 экв.) и  $\text{Cu}$  (74,0 мг, 1,2 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (20,0 мл) перемешивали при  $140^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере азота, а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл) и смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения  $\text{pH}=2$  при помощи 2 н  $\text{HCl}$ . Полученную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (25 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Неочищенное вещество очищали растиранием в порошок с PE (20 мл) и фильтровали с получением соединения **f** (800,0 мг, 68%). LC/MS: 306,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 5.

Смесь соединения **f** (400,0 мг, 1,3 ммоль) и реагента Итона (5 мл) нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, охлаждали и выливали в смесь льда и воды (20 г). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением соединения **g** (380,0 мг, прибл. 100%). LC/MS: 288,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 6.

К смеси соединения **g** (380,0 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,3 г, 3,9 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли соединение **h** (710,0 мг, 3,3 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (25 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои

промывали соевым раствором (25 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=30/1) с получением соединения i (430,0 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 374,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7.

Смесь соединения i (420,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H<sub>2</sub>O (470 мг, 11,2 ммоль, 10,0 экв.) в THF (10,0 мл) и H<sub>2</sub>O (4,0 мл) перемешивали при к.т. всю ночь, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали.

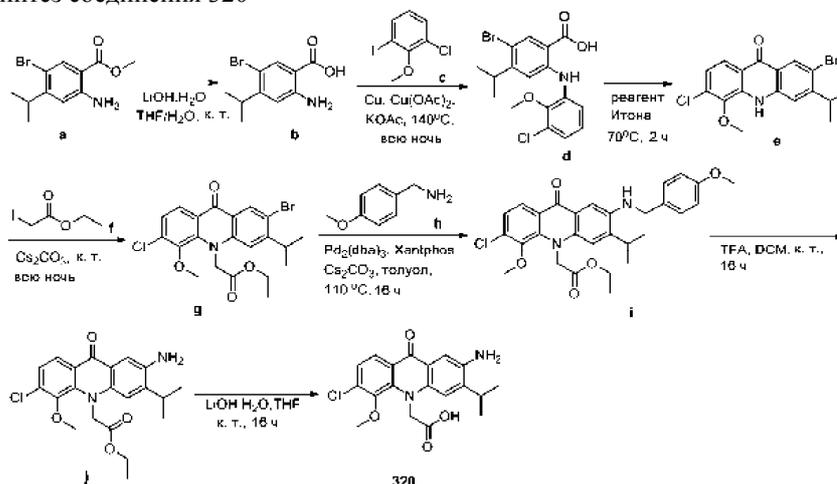
Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения j (360,0 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 346,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 8.

Смесь соединения j (30,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и SOCl<sub>2</sub> (470,0 мг, 0,18 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч, разбавляли водой (15,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 322 (28,8 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 360,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.13 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J= 8.8 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (t, J=6.8 Гц, 3 H).

Пример 49. Синтез соединения 320



Стадия 1.

Смесь соединения a (2 г, 7,38 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (1,55 г, 36,9 ммоль, 5,0 экв.) в THF/H<sub>2</sub>O (10 мл/ 10 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водную фазу доводили до значения pH = 3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения b (1,7 г, 90%). LC/MS: 260,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2.

Смесь соединения b (1,7 г, 6,61 ммоль, 1,0 экв.), соединения c (2,7 г, 9,92 ммоль, 1,5 экв.), KOAc (1,9 г, 19,8 ммоль, 3,0 экв.), порошкообразной меди (127,0 мг, 1,98 ммоль, 0,3 экв.) и Cu(OAc)<sub>2</sub> (360,0 мг, 1,98 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (20 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 5/1) с получением соединения d (1,8 г, 68%). LC/MS: 398,1 [M-H]<sup>-</sup>.

Стадия 3.

Смесь соединения d (1,8 г, 4,5 ммоль) в реагенте Итона (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 г) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения e (1,4 г, 81%). LC/MS: 382,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

Смесь соединения e (1,4 г, 3,69 ммоль, 1,0 экв.), соединения f (1,2 г, 5,54 ммоль, 1,5 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4 г, 7,38 ммоль, 2,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь разбавляли 2 н HCl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC (C18) с получением

ем соединения g (1,1 г, 63,9%). LC/MS: 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5.

Смесь соединения g (50,0 мг, 0,107 ммоль, 1,0 экв.), соединения h (30,0 мг, 0,214 ммоль, 2,0 экв.), Хантфос (13,0 мг, 0,0214 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,0 мг, 0,214 ммоль, 2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и заполняли N<sub>2</sub> трижды. Затем добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 110°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 10/1) с получением соединения i (28,0 мг, 50%). LC/MS: 523,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6.

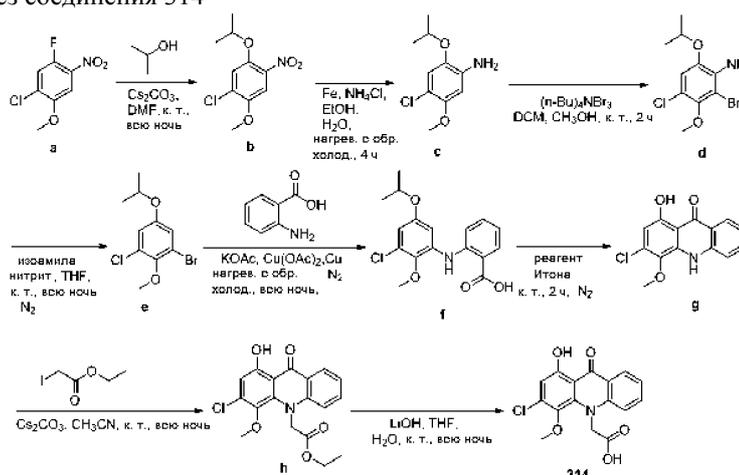
К раствору соединения i (22,0 мг, 0,042 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь доводили до значения pH=8 при помощи нас. NaHCO<sub>3</sub> (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом преп.-TLC (PE/EtOAc, 5/1) с получением соединения j (15,0 мг, 88%). LC/MS: 403,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7.

К смеси соединения j (13,0 мг, 0,032 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH (4,0 мг, 0,16 ммоль, 5,0 экв.) в THF/H<sub>2</sub>O (2 мл/2 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и доводили до значения pH=6~7 при помощи 2 н HCl, экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические вещества сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом преп.-HPLC (C18) с получением соединения 320 (2,2 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.15-8.13 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27-7.25 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19-3.16 (m, 1H), 1.34 (d, 6H). LC/MS: 375,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 50. Синтез соединения 314



Стадия 1.

К смеси соединения a (6,0 г, 29,1 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,0 г, 87,4 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (100 мл) добавляли изопропанол (5,3 г, 87,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором и концентрировали с получением соединения b (7,1 г, 99%) в виде коричневого масла.

Стадия 2.

Смесь соединения b (7,1 г, 28,8 ммоль, 1,0 экв.), NH<sub>4</sub>Cl (1,5 г, 28,8 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (120 мл) и воде (20 мл) нагревали до температуры образования флегмы и частями добавляли Fe (4,8 г, 86,4 ммоль, 3,0 экв.). После добавления смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. К фильтрату добавляли воду (300 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения c (6,0 г, 96,7%) в виде коричневого масла. LC/MS: 216,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3.

Смесь соединения c (6,0 г, 27,8 ммоль, 1,0 экв.), (n-Bu)<sub>4</sub>NBr<sub>3</sub> (14,0 г, 29,2 ммоль, 1,05 экв.) в DCM (180 мл) и CH<sub>3</sub>OH (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением соединения d (4,9 г, 59%) в виде желтого масла. LC/MS: 294,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

Смесь соединения d (4,9 г, 16,6 ммоль, 1,0 экв.) и изоамилнитрита (3,9 г, 33,2 ммоль, 2,0 экв.) в THF (200 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения e (4,2 г, 90%).

## Стадия 5.

Смесь соединения e (4,2 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв.), антралиловой кислоты (1,44 г, 10,5 ммоль, 0,7 экв.), ацетата калия (2,94 г, 30,0 ммоль, 2,0 экв.), ацетата меди (0,8 г, 4,5 ммоль, 0,3 экв.) и порошкообразной меди (0,3 г, 4,5 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (80 мл) перемешивали с обратным холодильником всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (200 мл). Смесь подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток растирали в порошок с PE (20 мл) и фильтровали с получением соединения f (2,0 г, 40%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.56 (s, 1H), 8.09 (dd, J=1.6 Гц, 8.0 Гц, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.92 (d, J=2.8 Гц, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.60 (d, J=2.8 Гц, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.0 Гц, 6H). LC/MS: 336,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

Смесь соединения f (2,0 г, 5,95 ммоль) в реагенте Итона (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч, затем выливали в смесь льда и воды (50 г). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1) с получением соединения g (500,0 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.90 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.83 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.37 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). LC/MS: 276,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 7.

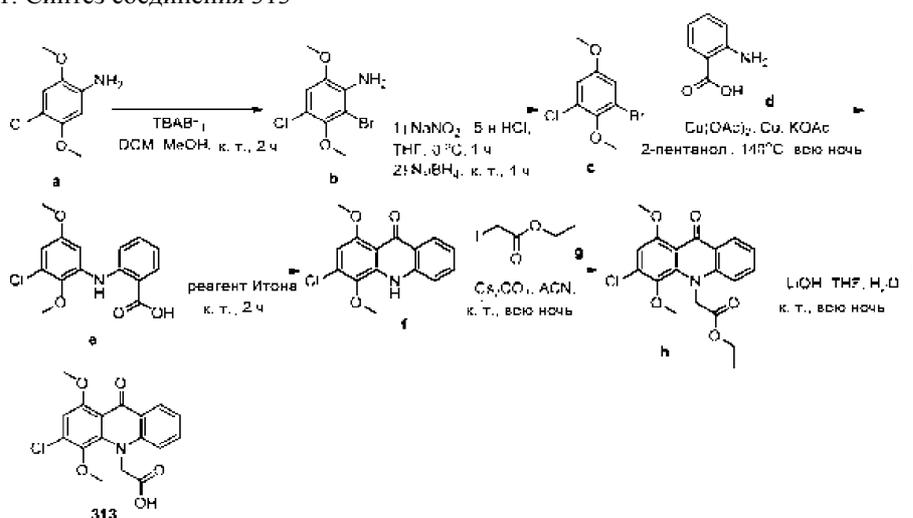
К смеси соединения g (310,0 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (919,0 мг, 2,82 ммоль, 2,5 экв.) в ацетонитриле (60 мл) добавляли этилйодацетат (363,0 мг, 1,69 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали методом преп.-HPLC с получением соединения h (20,0 мг, 4,9%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 362,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 8.

Смесь соединения h (20,0 мг, 0,055 ммоль, 1,0 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (12,0 мг, 0,277 ммоль, 5,0 экв.) в THF (5,0 мл) и H<sub>2</sub>O (5,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (15,0 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (15,0 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением соединения 314 (15,0 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.26 (dd, J=1.6, 8.0 Гц, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.42 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.66 (s, 3H). LC/MS: 334.0 [M+H]<sup>+</sup>. NOESY.

## Пример 51. Синтез соединения 313



## Стадия 1.

К раствору соединения a (2,5 г, 13,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM/MeOH (60 мл/40 мл) добавляли TBABr<sub>3</sub> (6,8 г, 14,1 ммоль, 1,05 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали DCM (100 мл × 2). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом

хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 10/1) с получением соединения b (1,9 г, 54%).

Стадия 2.

Смесь соединения b (1,9 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) в 5 н HCl/THF (6 мл/3 мл) добавляли NaNO<sub>2</sub> (0,6 г, 8,6 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,8 г, 21,6 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 10/1) с получением соединения c (1,2 г, 67%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

Раствор соединения c (1,2 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения d (789,0 мг, 5,8 ммоль, 1,2 экв.), KOAc (1,4 г, 14,4 ммоль, 3,0 экв.), порошкообразной меди (92,0 мг, 1,4 ммоль, 0,3 экв.) и Cu(OAc)<sub>2</sub> (261,0 мг, 1,4 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (15 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2 н NaOH (100,0 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи конц. HCl, затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=10/1, 1% AcOH) с получением соединения e (620,0 мг, 34%). LC/MS: 308,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4.

Смесь соединения e (620,0 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc, 2/1) с получением соединения f (280,0 мг, 48%). LC/MS: 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5.

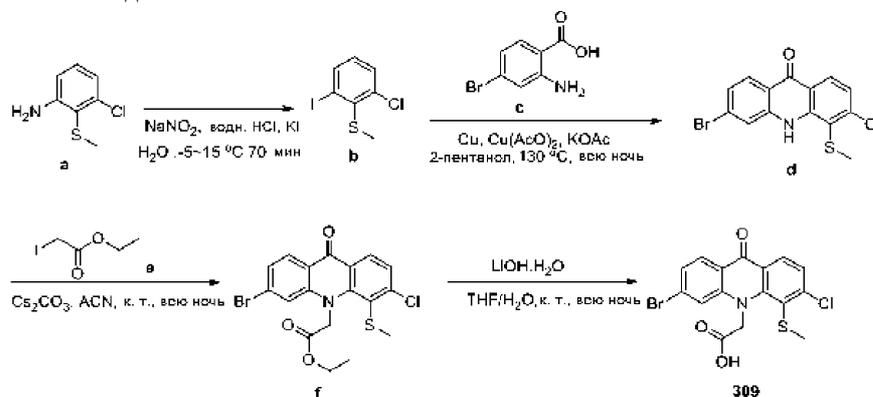
Смесь соединения f (280,0 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.), соединения g (415,0 мг, 1,94 ммоль, 2,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (949,0 мг, 2,91 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом (C18) преп.-HPLC (ацетонитрил/вода с TFA как модификатор) с получением соединения h (180,0 мг, 49%). LC/MS: 376,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6.

Смесь соединения h (180,0 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (96,0 мг, 2,4 ммоль, 5,0 экв.) в THF (5,0 мл) и H<sub>2</sub>O (5,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи концентрированной HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали методом хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeCN=1/9 - 1/1, 1% TFA) с получением соединения 313 (46,2 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.07 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.32-7.28 (m, J=8.0, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). LC/MS: 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 52. Синтез соединения 309



Стадия 1.

К раствору соединения a (1,5 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) в 6 н HCl (16 мл, 11 экв.) при -5°C добавляли по каплям раствор NaNO<sub>2</sub> (654,0 мг, 9,5 ммоль, 1,1 экв.) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли раствор KI (4,33 г, 26,1 ммоль, 3,0 экв.) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0-15°C в течение 1 ч, выливали в воду (80 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл × 2). Объединенные экстракты промывали нас. раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл × 2) и солевым раствором (10 мл × 2)

последовательно. Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением соединения **b** (2,18 г, 88%) в виде бесцветной жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=7.83$  (dd,  $J=1.2$  Гц,  $J=8.0$  Гц, 1H), 7.44 (dd,  $J=1.2$  Гц,  $J=8.0$  Гц, 1H), 6.90 (t,  $J=8.0$  Гц, 1H), 2.43 (s, 3H).

Стадия 2.

Раствор соединения **b** (928,0 мг, 2,62 ммоль, 1,0 экв.), соединения **c** (2,18 г, 7,67 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Cu}$  (147,0 мг, 2,3 ммоль, 0,3 экв.),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (460,0 мг, 2,3 ммоль, 0,3 экв.) и  $\text{KOAc}$  (2,25 г, 23 ммоль, 3,0 экв.) в 2-пентаноле (30 мл) перемешивали при  $130^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь выливали в воду (150 мл), подкисляли 1 н  $\text{HCl}$  до значения  $\text{pH}=3$  и экстрагировали  $\text{EA}$  (50 мл  $\times$  2). Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле ( $\text{EA/PE}=1/5$ ) с получением соединения **d** (1,77 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: 374,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3.

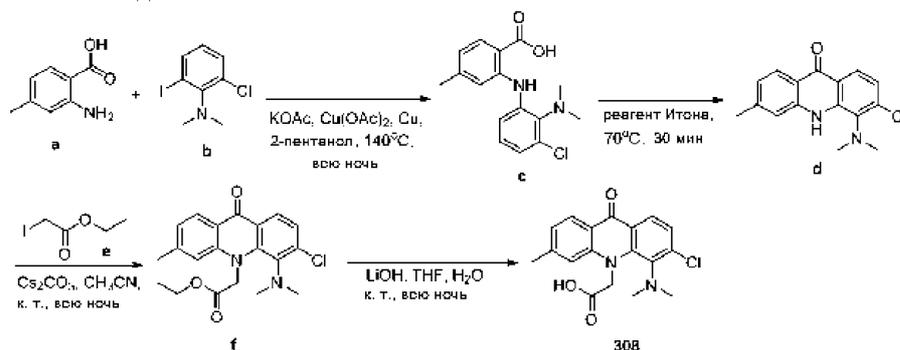
Раствор соединения **d** (1,65 г, 7,67 ммоль, 1,0 экв.), соединения **e** (1,68 г, 7,86 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,56 г, 7,86 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, а затем разбавляли водой (90 мл). Смесь подкисляли 2 н  $\text{HCl}$  до значения  $\text{pH}=3$ , перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом  $\text{C}_{18}$  преп.-HPLC с получением соединения **f** (553,0 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: 442,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4.

Раствор соединения **f** (50,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (24,0 мг, 0,55 ммоль, 5,0 экв.) в  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  (5 мл/5 мл) перемешивали при к.т. всю ночь, а затем разбавляли водой (10 мл). Смесь подкисляли 2 н  $\text{HCl}$  до значения  $\text{pH}=5$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения **309** (27,6 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  13.02 (brs, 1H), 8.19 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.58 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.34 (s, 3H). LCMS: 412,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 53. Синтез соединения **308**



Стадия 1.

Смесь соединения **a** (1,03 г, 6,82 ммоль, 1,0 экв.), соединения **b** (2,3 г, 8,19 ммоль, 1,2 экв.), ацетата калия (2,0 г, 20,5 ммоль, 3,0 экв.), ацетата меди (373,0 мг, 2,05 ммоль, 0,3 экв.) и порошкообразной меди (131,0 мг, 2,05 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (20,0 мл) перемешивали при  $140^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (30,0 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения  $\text{pH}=2$  при помощи 2 н  $\text{HCl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (25 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, которое растирали в порошок с  $\text{PE}$  (20 мл) и фильтровали с получением соединения **c** (1,6 г, 77%). LC/MS: 305,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2.

Смесь соединения **c** (1,6 г, 5,25 ммоль) и реагента Итона (20 мл) нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (30 г). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного соединения **d** (1,5 г, 99%). LC/MS: 287,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3.

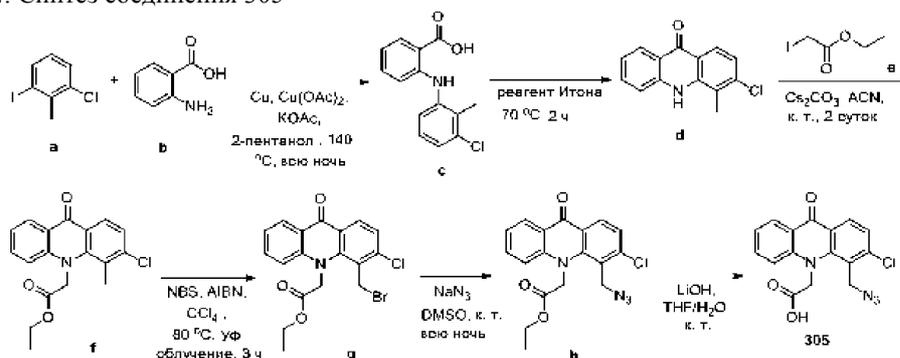
К смеси соединения **d** (1,5 г, 5,25 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,1 г, 15,74 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (30 мл) добавляли соединение **e** (2,3 г, 10,49 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (25 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл  $\times$  2), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения **f** (1,9 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 373,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 4.

Смесь соединения f (1,9 г, неочищенное соединение, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) и LiOH·H<sub>2</sub>O (860,0 мг, 20,4 ммоль, 4,0 экв.) в THF (10,0 мл) и H<sub>2</sub>O (4,0 мл) перемешивали при к.т. всю ночь, а затем разбавляли водой (30,0 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 308 (640,0 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 345,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.84 (brs, 1H), 8.15 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.10 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Гц, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.48 (s, 3H).

## Пример 54. Синтез соединения 305



## Стадия 1.

Раствор соединения a (1,8 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения b (1,0 г, 7,5 ммоль, 1,1 экв.), KOAc (2,0 г, 20,4 ммоль, 3,0 экв.), порошкообразной меди (132,0 мг, 2,0 ммоль, 0,3 экв.) и Cu(OAc)<sub>2</sub> (364,0 мг, 2,0 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (50,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения c (2,2 г, прил. 100%). LC/MS: 262,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Раствор соединения c (неочищенное соединение, 2,2 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (25,0 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (50 г). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением соединения d (1,0 г, 60%). LC/MS: 244,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

Раствор соединения d (800,0 мг, 3,3 ммоль, 1,0 экв.), соединения e (1,4 г, 6,6 ммоль, 2,0 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,2 г, 9,9 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (50,0 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. 1 М HCl добавляли к смеси до значения pH = 5. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Органический слой промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения f (400,0 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 330,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

Смесь соединения f (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), NBS (31,0 мг, 0,17 ммоль, 1,1 экв.) и AIBN (1,0 мг) в CCl<sub>4</sub> (5 мл) нагревали до 70°C при УФ облучении в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения g (33,0 мг, 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29-8.40 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.19 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.21 (q, J=16 Гц, 2H), 1.26-1.16 (m, 4H).

## Стадия 5.

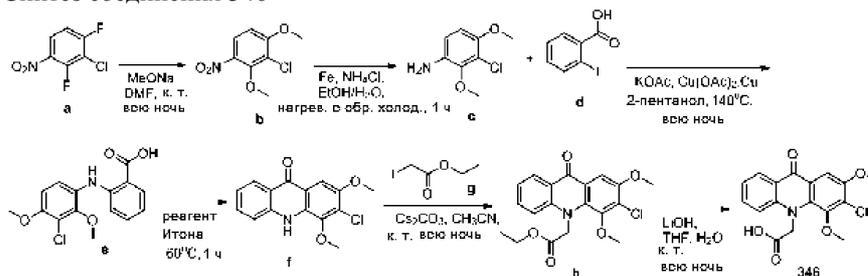
Смесь соединения g (21,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) и NaN<sub>3</sub> (6,0 мг, 0,08 ммоль, 1,6 экв.) в DMSO (2 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения h (15,0 мг, 80%). LC/MS: 371,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

Смесь соединения h (15,0 мг, 0,04 ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (5,0 мг, 0,12 ммоль) в THF/H<sub>2</sub>O/EtOH (5 мл/1 мл/2 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Водную фазу доводили до значения pH=4 при помощи 1 н HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением соединения 305 (8,6 мг, 63%). LC/MS: 343,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.2 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (s, 2H).

## Пример 55. Синтез соединения 346



## Стадия 1.

К смеси соединения a (2,0 г, 10,34 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) медленно добавляли MeONa (1,7 г, 31,01 ммоль, 3,0 экв.) в ледяной бане. После добавления смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Добавляли воду (30 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA=30/1) с получением соединения b (2,0 г, 88,9%). LC/MS: 218,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 2.

Смесь соединения b (2,0 г, 9,20 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>4</sub>Cl (2,5 г, 46,00 ммоль, 5,0 экв.) в этаноле (20 мл) и воде (5 мл) нагревали до температуры образования флегмы и частями добавляли Fe (2,6 г, 46,00 ммоль, 5,0 экв.). После добавления смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. К фильтрату добавляли воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения c (1,6 г, 93,0%) в виде желтого масла. LC/MS: 187,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 3.

Смесь соединения c (1,6 г, 8,56 ммоль, 1,0 экв.), соединения d (2,7 г, 11,12 ммоль, 1,3 экв.), ацетата калия (2,5 г, 25,68 ммоль, 3,0 экв.), ацетата меди (470,0 мг, 2,57 ммоль, 0,3 экв.) и порошкообразной меди (164,0 мг, 2,57 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (30,0 мл) перемешивали при 140°C всю ночь в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30,0 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения pH=2 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (25 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали растиранием в порошок с PE (20 мл) с получением соединения e (1,7 г, 65%). LC/MS: 308,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 4.

Смесь соединения e (1,7 г, 5,54 ммоль) и реагента Итона (20 мл) нагревали при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали и выливали в смесь льда и воды (50 г). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением неочищенного соединения f (1,2 г, 75,0%). LC/MS: 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 5.

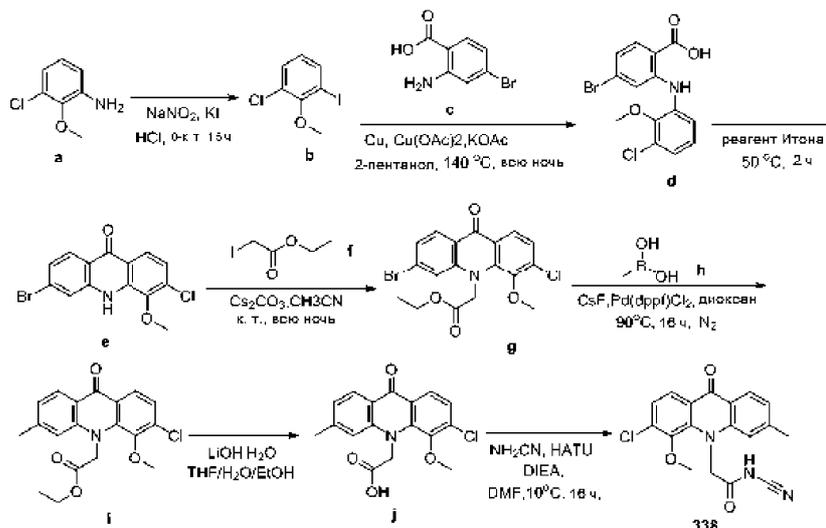
К смеси соединения f (300,0 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,0 г, 3,12 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) добавляли соединение g (450,0 мг, 2,08 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Остаток очищали методом преп.-HPLC с получением соединения h (200,0 мг, 51,4%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 376,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Стадия 6.

Смесь соединения h (200,0 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), LiOH·H<sub>2</sub>O (90,0 мг, 2,13 ммоль, 4,0 экв.) в THF (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) перемешивали при к. т. всю ночь, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Водный слой подкисляли до значения pH=3 при помощи 2 н HCl и экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 346 (165,0 мг, 89,2%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 348,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.16 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.80 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

## Пример 56. Синтез соединения 338



## Стадия 1.

Раствор соединения **a** (15,76 г, 100 ммоль, 1,0 экв.) в 3 М  $\text{HCl}$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям раствор  $\text{NaNO}_2$  (7,59 г, 110 ммоль, 1,1 экв.) в воде (20 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем добавляли к раствору  $\text{KI}$  (49,8 г, 300 ммоль, 3,0 экв.) в воде (40 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (150 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали нас. раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл  $\times$  2) и соевым раствором (50 мл  $\times$  2), последовательно, а затем сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE) с получением соединения **b** (26,0 г, 97%) в виде красной жидкости. LCMS: 268,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2.

Раствор соединения **b** (7,5 г, 27,8 ммоль, 1,2 экв.), соединения **c** (5,0 г, 23,2 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{KOAc}$  (6,7 г, 69,5 ммоль, 3,0 экв.), порошкообразной меди (450 мг, 7,0 ммоль, 0,3 экв.) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (1,3 г, 7,0 ммоль, 0,3 экв.) в 2-пентаноле (50,0 мл) перемешивали при  $140^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере  $\text{N}_2$ , затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2 н  $\text{NaOH}$  (100 мл). Полученную смесь фильтровали через целит. Фильтрат подкисляли до значения  $\text{pH}=2$  при помощи конц.  $\text{HCl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Органический слой концентрировали. Остаток растирали в порошок с PE и фильтровали с получением соединения **d** (5,5 г, 67%). LC/MS: 356,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 3.

Раствор соединения **d** (5,5 г, 15,5 ммоль, 1,0 экв.) в реагенте Итона (30,0 мл) перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 г). Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением соединения **e** (5,2 г, 99%). LC/MS: 338,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 4.

Раствор соединения **e** (5,2 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.), соединения **f** (6,6 г, 30,9 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15,1 г, 40,3 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (100,0 мл) перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  всю ночь, затем добавляли 1 н  $\text{HCl}$  до значения  $\text{pH} = 2\sim 3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  3). Органический слой промывали соевым раствором, затем сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **g** (6,2 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. LC/MS: 424,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.04 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.50 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.28 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H).

## Стадия 5.

Смесь соединения **g** (2,0 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв.), соединения **h** (864,0 мг, 14,4 ммоль, 3,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (352,0 мг, 0,48 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{CsF}$  (2,4 г, 16,4 ммоль, 3,4 экв.) в диоксане (28 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали при помощи целита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1) с получением соединения **i** (1,45 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. LCMS: 360,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 6.

Смесь соединения **i** (1,45 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (1,1 г, 26,0 ммоль, 6,5 экв.) в  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (10 мл/2 мл/4 мл) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь нагревали до  $45^\circ\text{C}$  и перемешивали еще в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  2). Водную фазу подкисляли конц.  $\text{HCl}$  до значения  $\text{pH} = 2$ , а затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл  $\times$  2). Органические фазы объединяли и концентрировали с получением

нием соединения j (1,4 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. LCMS:  $[M+H]^+$ , расчит.:332,0, получено: 332,0;

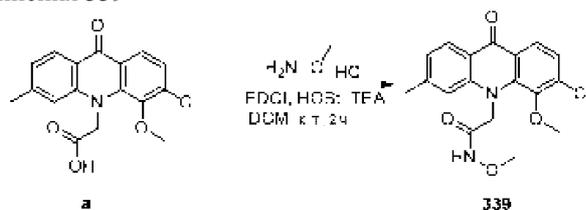
$^1H$  ЯМР: (DMSO- $d_6$ , 400 МГц),  $\delta$  8.13 (d, J=8 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8 Гц, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

Стадия 7.

Смесь соединения j (50,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.),  $NH_2CN$  (7,6 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.), HATU (68,0 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (58,0 мг, 0,45 ммоль, 3 экв.) в DMF (3,0 мл) перемешивали при 10°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом C18 преп.-HPLC (ацетонитрил/вода с  $NH_3 \cdot H_2O$  как модификатор) с получением соединения 338 (16,7 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. LCMS:  $[M+H]^+$ , расчит.:356,1, получено: 356,1;

$^1H$  ЯМР: ( $CD_3OD$ , 400 МГц),  $\delta$  8.23 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

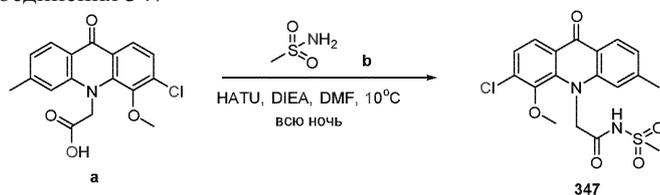
Пример 57. Синтез соединения 339



EDCI (69,0 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к раствору соединения a (100 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), O-метилгидроксиламина гидрохлорида (30 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (49 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламина (0,1 мл, 0,66 ммоль, 2,2 экв.) в DCM (8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили нас. водным  $NaHCO_3$  (30 мл) и экстрагировали DCM (25 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали методом C18 преп.-HPLC (ацетонитрил/вода с TFA как модификатор) с получением соединения 339 (63,6 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.49 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). LCMS: 361,3  $[M+H]^+$ .

Пример 58. Синтез соединения 347



Смесь соединения a (50,0 мг, 0,15 ммоль), соединения b (17,0 мг, 0,18 ммоль), HATU (68,0 мг, 0,18 ммоль) и DIEA (58,0 мг, 0,45 ммоль) в DMF (3,0 мл) перемешивали при 10°C всю ночь. Реакционную смесь разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл  $\times$  3). Органические слои объединяли и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом C18 преп.-HPLC (ацетонитрил/вода с  $NH_3 \cdot H_2O$  как модификатор) с получением соединения 347 (17,3 мг, 28,2%) в виде желтого твердого вещества. LCMS:  $[M+H]^+$ , расчит.: 409,1, получено: 409,3.

$^1H$  ЯМР: ( $CD_3OD$ , 400 МГц),  $\delta$  8.21 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

Пример 59. Синтез соединений 261, 262, 348, 349, 351 и 352

Соединения 261, 262, 348, 349, 351 и 352 получали на основе синтеза соединения 347 с применением необходимого сульфонида.

Пример 60. Конкурентный анализ ответа на концентрацию человеческого белка STING FP

Меченный флуоресцеином c-di-GMP, подтвержденный лиганд STING, смешивали с рекомбинантным hSTING-CTD в формате гомогенного анализа с присутствием или без присутствия соединения в соответствии с настоящей заявкой (титрованного) в PBS в черных 384-луночных планшетах (10 мкл на лунку). Анизотропию флуоресценции определяли на многомоновом устройстве для считывания планшетов PerkinElmer EnVisions. Планшет можно было считывать сразу после смешивания реагентов или через несколько часов без изменения сигналов.

#### Материалы и оборудование

- 1) hSTING (поставщик: HDB).
- 2) 2'-Fluo-AHC-c-diGMP (BIOLOG, № F009).
- 3) 2'3'-cGAMP (BIOLOG, № C161).

- 4) DMXAA (InvivoGen, № tlr-dmx).
- 5) DMSO (Sigma, № D5879-100 мл).
- 6) 10 × PBS (HDB, № MCP-020).
- 7) Аналитический планшет, 384-луночный черный планшет, твердое черное дно (Greiner, № 784076).
- 8) Промежуточный планшет для разбавления соединений, планшет 384 LDV (Labcyte, № LP-0200).
- 9) Устройство для манипуляций с жидкостями, ECHO550 (Labcyte).
- 10) Устройство для манипуляций с жидкостями, Bravo (Agilent).
- 11) Устройство для считывания планшетов, Envision (PerkinElmer).
- 12) Центрифуга (Eppendorf).
- 13) Многоканальная пипетка (Raining).
- 14) 10-мл резервуар (Corning).
- 15) 15-мл центрифужная пробирка (Corning).
- 16) Самоклеящаяся пленка для запечатывания планшетов (BioRad).

#### Получение соединений

- a) Контейнеры каждого соединения центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 5 мин.
- b) Соединения растворяли в DMSO при 30 мМ.
- c) Соединения в достаточной степени откручивали на вортексе и центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.
- d) 16 мкл раствора соединения переносили в планшет LDV с соединением.
- e) Готовили 2-кратные серийные разбавления раствора соединения с помощью DMSO и получали 14 концентраций в 384-луночном планшете LDV с соединением.
- f) Планшет LDV откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 60 с и запечатывали фольгой (хранили при -20°C, если не использовали немедленно).
- g) 335 нл каждого соединения из планшета LDV с соединением переносили в аналитический планшет (ECHO550).

#### Получение зонда

- a) 200 мкМ маточный раствор зонда (2'-Fluo-АНС-с-diGMP) разбавляли с помощью ddH<sub>2</sub>O до 6 мкМ рабочей концентрации.
- b) 10-12 мкл 6 мкМ рабочего раствора зонда переносили в планшет LDV.
- c) 50 нл на лунку 6 мкМ рабочего раствора зонда переносили из планшета LDV в каждую лунку пустого аналитического планшета (Greiner 784076) с помощью режима ECHO550 Buffer.
- d) Конечная концентрация зонда составляла 30 нМ, когда аналитическая система составляла 10 мкл.
- e) Аналитический планшет откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.

#### Добавление соединения

- a) После подготовки планшета LDV с соединением 335 нл соединения (режим ECHO550 DMSO) переносили из планшета LDV с соединением в аналитический планшет (Greiner 784076), содержащий 50 нл зонда в каждой лунке согласно схеме аналитического планшета.
- b) Конечная концентрация DMSO составляла 3,35%, когда аналитическая система составляла 10 мкл.
- c) Аналитический планшет откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.

#### Добавление белка

- a) Аликвоту белка hSTING размораживали на льду за короткое время для получения однородного раствора.
- b) 55 мкМ маточный раствор белка разбавляли 1 × аналитическим буфером на основе PBS для создания 10 мкМ конечных растворов.
- c) Для лунок с тестируемым соединением и ZPE с использованием многоканальной пипетки добавляли по 10 мкл на лунку 10 мкМ растворы белка в аналитический планшет, содержащий как зонд, так и тестируемые соединения или DMSO.
- d) Для лунок с HPE с использованием многоканальной пипетки добавляли 10 мкл/лунка 1 × аналитического буфера на основе PBS вместо белка в аналитический планшет, содержащий как зонд, так и DMSO.
- e) Аналитический планшет откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.
- f) Аналитический планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10-20 мин.

## Схема планшета с соединением

|   |           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|   |           | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   | 16   | 17   | 18   | 19   | 20   | 21   | 22   | 23   | 24   |
| A | Доза (мМ) | HPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | ZPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| B | 30        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| C | 15        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| D | 7,5       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| E | 3,75      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| F | 1,875     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| G | 0,9375    | Сое  |
| H | 0,4688    | дине |
| I | 0,2344    | ние  |
| J | 0,1172    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   | 16   | 17   | 18   | 19   | 20   | 21   | 22   | 23   | 24   |
| K | 0,0586    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| L | 0,0293    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| M | 0,0146    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| N | 0,0073    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| O | 0,0037    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| P |           | ZPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | HPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

Каждый планшет с соединением содержал HPE/ZPE и 24 тестируемых соединения. Каждый анализ предусматривал тестируемые соединения и два эталонных соединения DMXAA и 2'3'-cGAMP.

Тестируемые соединения дозировали со 100% DMSO при 30 мМ в качестве самой высокой концентрации и с 14 концентрациями, понижающимися посредством 2-кратного серийного разбавления, в 384-луночный планшет LDV с соединением. DMXAA дозировали со 100% DMSO при 8,95 мМ в качестве самой высокой концентрации и с 14 концентрациями, понижающимися посредством 2-кратного серийного разбавления, в 384-луночный планшет LDV с соединением. 2'3'-cGAMP дозировали со 100% DMSO при 2,23 мМ в качестве самой высокой концентрации и с 14 концентрациями, понижающимися посредством 2-кратного серийного разбавления, в 384-луночный планшет LDV с соединением.

## Схема аналитического планшета

|   |            |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
|---|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----|
|   |            | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      | 11      | 12      | 13      | 14      | 15      | 16      | 17      | 18      | 19      | 20      | 21      | 22      | 23      | 24 |
| A | Доза (мкМ) | HPE     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | ZPE     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| B | 1000       |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| C | 500        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| D | 250        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| E | 125        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| F | 62,5       |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| G | 31,25      |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| H | 15,625     | Соедине |    |
| I | 7,8125     | ние 1   | ние 2   | ние 3   | ние 4   | ние 5   | ние 6   | ние 7   | ние 8   | ние 9   | ние 10  | ние 11  | ние 12  |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| J | 3,9063     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| K | 1,9531     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| L | 0,9766     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| M | 0,4883     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| N | 0,2441     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| O | 0,1221     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |
| P |            | ZPE     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         | HPE     |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |    |

Каждый аналитический планшет содержал HPE/ZPE и 12 тестируемых соединений.

Лунки с HPE содержали 335 нл DMSO + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера.

Лунки с ZPE содержали 335 нл DMSO + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера, содержащего 10 мкМ белок hSTING.

Лунки с тестируемым соединением содержали 335 нл DMSO, содержащего соединение (самая высокая концентрация при 1000 мкМ, и 14 концентраций, понижающихся посредством 2-кратного серийного разбавления) + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера, содержащего 10 мкМ белок hSTING.

Для каждого анализа в последний аналитический планшет включали два эталонных соединения DMXAA и 2'3'-cGAMP.

Лунки с DMXAA содержали 335 нл DMSO, содержащего DMXAA (самая высокая концентрация при 8,95 мМ, и 14 концентраций, понижающихся посредством 2-кратного серийного разбавления) + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд + 10 нл аналитического буфера, содержащего 10 мкМ белок hSTING.

Лунки с 2'3'-cGAMP содержали 335 нл DMSO, содержащего 2'3<sup>1</sup>-cGAMP (самая высокая концентрация при 2,23 мМ, и 14 концентраций, понижающихся посредством 2-кратного серийного разбавления) + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера, содержащего 10 мкМ белок hSTING.

#### Считывание планшетов

Устройство для считывания планшетов EnVision использовали для регистрации значения FA каждой лунки сразу же после смешивания реагентов или через несколько часов без изменения сигналов.

#### Анализ данных

Необработанные данные и расчетные данные (флуоресцентной анизотропии (FA)) экспортировали из устройства для считывания планшетов EnVision. Флуоресцентная анизотропия (FA) =  $1000 * (S - G * P) / (S + G * 2 * P)$ , при этом S = <детектор 2 или канал STING FP(1) 2>, P = <детектор 1 или канал STING FP(1) 1>, G = G-фактор. Значение FA каждой концентрации дозы сначала нормализовали как процент ингибирования по сравнению с контролями ZPE (DMSO отдельно) и HPE (2'3'cGAMP + DMSO), что обеспечивало диапазон 0-100% ингибирования. Затем по точкам данных строили график с использованием моделирования нелинейной регрессии (4-параметровой логистической модели, сигмоидальной модели "доза-ответ") и наименьшей суммы квадратов. Полученную в результате модель использовали для вычисления значения IC<sub>50</sub> для соединения.

Пример 61. Конкурентный анализ ответа на концентрацию мышинового белка STING FP

Меченый флуоресцеином c-di-GMP смешивали с mSTING-CTD с присутствием или без присутствия соединения в соответствии с настоящей заявкой в PBS в черных 384-луночных планшетах (10 мкл на лунку). Анизотропию флуоресценции определяли на многомодовом устройстве для считывания планшетов PerkinElmer En Visions. Планшет можно было считывать сразу после смешивания реагентов или через несколько часов без изменения сигналов.

#### Материалы и оборудование

- 1) b6his-sumo-mSTING (поставщик: HDB).
- 2) 2'-Fluo-АНС-c-diGMP (BIOLOG, № F009).
- 3) 2'3'-cGAMP (BIOLOG, № C161).
- 4) DMXAA (InvivoGen, № tlrl-dmx).
- 5) DMSO (Sigma, № D5879-100 мл).
- 6) 10 × PBS (HDB, № MCP-020).
- 7) Аналитический планшет, 384-луночный черный планшет, твердое черное дно (Greiner, № 784076).
- 8) Промежуточный планшет для разбавления соединений, планшет 384 LDV (Labcyte, № LP-0200).
- 9) Устройство для манипуляций с жидкостями, ECHO550 (Labcyte).
- 10) Устройство для манипуляций с жидкостями, Bravo (Agilent).
- 11) Устройство для считывания планшетов, Envision (PerkinElmer).
- 12) Центрифуга (Eppendorf).
- 13) Многоканальная пипетка (Raining).
- 14) 10-мл резервуар (Corning).
- 15) 15-мл центрифужная пробирка (Corning).
- 16) Самоклеящаяся пленка для запечатывания планшетов (BioRad).

#### Получение соединений

- a) Контейнеры каждого соединения центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 5 мин.
- b) Соединения растворяли в DMSO при 30 мМ.
- c) Соединения в достаточной степени откручивали на вортексе и центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.
- d) 16 мкл раствора соединения переносили в планшет LDV с соединением.
- e) Готовили 2-кратные серийные разбавления раствора соединения с помощью DMSO и получали 14 концентраций в 384-луночном планшете LDV с соединением.
- f) Планшет LDV откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 60 с и запечатывали фольгой (хранили при -20°C, если не использовали немедленно).
- g) 335 нл каждого соединения из планшета LDV с соединением переносили в аналитический планшет (ECHO550).

#### Получение зонда

- a) 200 мкМ маточный раствор зонда (2'-Fluo-АНС-c-diGMP) разбавляли с помощью ddH<sub>2</sub>O до 6 мкМ рабочей концентрации.
- b) 10-12 мкл 6 мкМ рабочего раствора зонда переносили в планшет LDV.
- c) 50 нл на лунку 6 мкМ рабочего раствора зонда переносили из планшета LDV в каждую лунку пустого аналитического планшета (Greiner 784076) с помощью режима ECHO550 Buffer.
- d) Конечная концентрация зонда составляла 30 нМ, когда аналитическая система составляла 10 мкл.

е) Аналитический планшет откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.

#### Добавление соединения

а) После подготовки планшета LDV с соединением 100 нл соединения (режим ECHO550 DMSO) переносили из планшета LDV с соединением в аналитический планшет (Greiner 784076), содержащий 50 нл зонда в каждой лунке согласно схеме аналитического планшета.

б) Конечная концентрация DMSO составляла 1%, когда аналитическая система составляла 10 мкл.

с) Аналитический планшет откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.

#### Добавление белка

а) Аликвоту белка b $\alpha$ his-sumo-mSTING размораживали на льду за короткое время для получения однородного раствора.

б) 66 мкМ маточный раствор белка разбавляли 1 × аналитическим буфером на основе PBS для создания 8 мкМ конечных растворов.

с) Для лунок с тестируемым соединением и ZPE с использованием многоканальной пипетки добавляли по 10 мкл на лунку 8 мкМ растворы белка в аналитический планшет, содержащий как зонд, так и тестируемые соединения или DMSO.

д) Для лунок с HPE с использованием многоканальной пипетки добавляли 10 мкл/лунка 1 × аналитического буфера на основе PBS вместо белка в аналитический планшет, содержащий как зонд, так и DMSO.

е) Аналитический планшет откручивали при 1000 оборотах в минуту в течение 1 мин.

ф) Аналитический планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10-20 мин.

#### Схема планшета с соединением

|   |           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|   |           | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   | 16   | 17   | 18   | 19   | 20   | 21   | 22   | 23   | 24   |
| A | Доза (мМ) | HPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | ZPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| B | 30        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| C | 15        |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| D | 7,5       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| E | 3,75      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| F | 1,875     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| G | 0,9375    | Сое  |
| H | 0,4688    | дине |
| I | 0,2344    | ние  |
| J | 0,1172    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   | 16   | 17   | 18   | 19   | 20   | 21   | 22   | 23   | 24   |
| K | 0,0586    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| L | 0,0293    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| M | 0,0146    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| N | 0,0073    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| O | 0,0037    |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| P |           | ZPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | HPE  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

Каждый планшет с соединением содержал HPE/ZPE и 24 тестируемых соединения. Каждый анализ предусматривал тестируемые соединения и два эталонных соединения DMXAA и 2'3'-cGAMP.

Тестируемые соединения дозировали со 100% DMSO при 30 мМ в качестве самой высокой концентрации и с 14 концентрациями, понижающимися посредством 2-кратного серийного разбавления, в 384-луночный планшет LDV с соединением. DMXAA дозировали со 100% DMSO при 10 мМ в качестве самой высокой концентрации и с 14 концентрациями, понижающимися посредством 2-кратного серийного разбавления, в 384-луночный планшет LDV с соединением. 2'3'-cGAMP дозировали со 100% DMSO при 7,5 мМ в качестве самой высокой концентрации и с 14 концентрациями, понижающимися посредством 2-кратного серийного разбавления, в 384-луночный планшет LDV с соединением.

Схема аналитического планшета

|   |            | 1                | 2                | 3                | 4                | 5                | 6                | 7                | 8                | 9                | 10                | 11                | 12                | 13  | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|---|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| A | Доза (мкМ) | HPE              |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   | ZPE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| B | 1000       | Соедине<br>ние 1 | Соедине<br>ние 2 | Соедине<br>ние 3 | Соедине<br>ние 4 | Соедине<br>ние 5 | Соедине<br>ние 6 | Соедине<br>ние 7 | Соедине<br>ние 8 | Соедине<br>ние 9 | Соедине<br>ние 10 | Соедине<br>ние 11 | Соедине<br>ние 12 |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| C | 500        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| D | 250        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| E | 125        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| F | 62,5       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| G | 31,25      |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| H | 15,625     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| I | 7,8125     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| J | 3,9063     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| K | 1,9531     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| L | 0,9766     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| M | 0,4883     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| N | 0,2441     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| O | 0,1221     |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| P |            | ZPE              |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |                   |                   | HPE |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Каждый аналитический планшет содержал HPE/ZPE и 12 тестируемых соединений.

Лунки с HPE содержали 100 нл DMSO + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера. Лунки с ZPE содержали 100 нл DMSO + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера, содержащего 8 мкМ белок bхhis-sumo-mSTING.

Лунки с тестируемым соединением содержали 100 нл DMSO, содержащего соединение (самая высокая концентрация при 30 мМ, и 14 концентраций, понижающихся посредством 2-кратного серийного разбавления) + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера, содержащего 8 мкМ белок bхhis-sumo-mSTING.

Для каждого анализа в последний аналитический планшет включали два эталонных соединения DMXAA и 2'3'-cGAMP.

Лунки с DMXAA содержали 100 нл DMSO, содержащего DMXAA (самая высокая концентрация при 10 мМ, и 14 концентраций, понижающихся посредством 2-кратного серийного разбавления) + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд + 10 нл аналитического буфера, содержащего 8 мкМ белок bхhis-sumo-mSTING.

Лунки с 2'3'-cGAMP содержали 100 нл DMSO, содержащего 2'3'-cGAMP (самая высокая концентрация при 7,5 мМ, и 14 концентраций, понижающихся посредством 2-кратного серийного разбавления) + 50 нл аналитического буфера, содержащего 6 мкМ зонд +10 мкл аналитического буфера, содержащего 8 мкМ bхhis-sumo-mSTING.

#### Считывание планшетов

Устройство для считывания планшетов EnVision использовали для регистрации значения FA каждой лунки сразу же после смешивания реагентов или через несколько часов без изменения сигналов.

#### Анализ данных

Необработанные данные и расчетные данные (флуоресцентной анизотропии (FA)) экспортировали из устройства для считывания планшетов EnVision. Флуоресцентная анизотропия (FA) =  $1000 * (S - G * P) / (S + G * 2 * P)$ , при этом S = <детектор 2 или канал STING FP(1) 2>, P = <детектор 1 или канал STING FP(1) 1>, G = G-фактор. Значение FA каждой концентрации дозы сначала нормализовали как процент ингибирования по сравнению с контролями ZPE (DMSO отдельно) и HPE (2'3'-cGAMP + DMSO), что обеспечивало диапазон 0-100% ингибирования. Затем по точкам данных строили график с использованием моделирования нелинейной регрессии (4-параметровой логистической модели, сигмоидальной модели "доза-ответ") и наименьшей суммы квадратов. Полученную в результате модель использовали для вычисления значения IC<sub>50</sub> для соединения.

Биологические активности соединений в соответствии с настоящей заявкой показаны в приведенной ниже табл. 2.

Таблица 2

| № соединения | <sup>1</sup> H ЯМР  | Масса + Н (расч.) | Найдённая масса | IC <sub>50</sub> hSTING (мкМ) | IC <sub>50</sub> mSTING (мкМ) |
|--------------|---|-------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=8,28 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,59 (t, 2 H), 7,38 (t, 2 H), 5,26 (s, 2 H) ppm.   | 272,1             | 272,2           | NA                            | C                             |
| 2            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=8,28 (d, 1 H), 7,80 (t, 1 H), 7,69 (t, 1 H), 7,59 (t, 2 H), 7,38 (t, 2 H), 5,26 (s, 2 H) ppm.   | 288,0             | 288,0           | NA                            | C                             |
| 3            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ=8,37 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,94 (s, 3 H) ppm.                                | 268,1             | 268,2           | NA                            | B                             |
| 4            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=13,29 (brs, 1 H), 8,42 (t, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,65-7,58 (m, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 7,21 (t, 1 H), 5,31 (s, 2 H) ppm.                                     | 272,1             | 272,3           | NA                            | B                             |
| 5            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=8,35 (d, 2 H), 7,83 (s, 2 H), 7,66 (d, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 5,35 (s, 2 H) ppm.  | 288,0             | 288,1           | NA                            | B                             |
| 6            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=8,34 (d, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H) ppm.                              | 268,1             | 268,2           | NA                            | B                             |
| 7            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=13,17 (bs, 1H), 8,21 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H) ppm.                             | 268,1             | 268,3           | D                             | B                             |
| 8            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=13,20 (brs, 1 H), 8,30-8,22 (m, 2H), 7,93 (d, 1 H), 7,82 (t, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,38 (t, 2 H), 5,20 (s, 2 H) ppm.   | 288,0             | 288,2           | D                             | B                             |
| 9            | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=8,17 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,13(d, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 2,95-2,92 (m, 4 H), 1,84-1,81 (m, 2 H), 1,62-1,61 (m, 2 H) ppm. | 308,1             | 308,3           | C                             | A                             |
| 10           | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ= 13,32 ( brs, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H) ppm.                         | 268,1             | 268,3           | D                             | B                             |

|    |  |       |       |    |   |
|----|--|-------|-------|----|---|
| 11 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 13,10 (brs, 1 H), 8,14 (m, 2 H), 7,61 (d, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H) ppm.                         | 282,1 | 282,3 | C  | A |
| 12 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,15 (brs, 1 H), 8,28-8,25 (m, 1 H), 8,12-8,10 (d, 1 H), 7,91-7,89 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,37-7,34 (t, 1 H), 7,21-7,19 (d, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H) ppm. | 302,1 | 302,3 | C  | A |
| 13 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 13,12 (brs, 1 H), 8,25-8,19 (m, 2 H), 7,83 (t, 1 H), 7,67 (t, 2 H), 7,40 (t, 1 H), 5,19 (s, 2 H) ppm.   | 322,0 | 322,2 | B  | B |
| 14 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 13,12 (brs, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H) ppm.          | 282,1 | 282,2 | NA | B |
| 15 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 8,23 (d, 2 H), 7,45 (s, 2 H), 7,17 (d, 2 H), 5,29 (s, 2 H), 2,49 (s, 6 H) ppm.  | 282,1 | 282,2 | D  | B |
| 16 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 13,32 (brs, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,19 (d, 1H), 5,25 (s, 2 H), 2,43 (s, 3H) ppm.                           | 302,1 | 302,1 | NA | B |
| 17 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 13,32 (brs, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H) ppm.                         | 302,1 | 302,1 | C  | B |

|    |   |       |       |    |   |
|----|---|-------|-------|----|---|
| 18 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,36 (brs, 1 H), 8,35-8,33 (d, 1 H), 8,26-8,24 (d, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,86-7,82 (t, 1 H), 7,66-7,62 (t, 1 H), 7,53-7,51 (d, 1 H), 7,41-7,37 (t, 1 H), 5,36 (s, 2 H) ppm.     | 332,0 | 332,1 | NA | B |
| 19 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 13,07 (brs, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,38 (t, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H) ppm.                                  | 302,1 | 302,3 | D  | B |
| 20 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,46 (brs, 1 H), 8,28-8,26 (d, 1 H), 7,81-7,77 (t, 1 H), 7,62-7,58 (m, 4H), 7,37-7,34 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H) ppm.   | 332,0 | 332,1 | NA | C |
| 21 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,38 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,78-7,76 (m, 1 H), 7,65-7,61 (m, 2 H), 7,33 (t, 1 H), 4,72 (s, 2 H) ppm.   | 332,0 | 332,2 | NA | D |
| 22 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,47 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,86 (t, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,64-7,62 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 3 H), 5,38 (s, 2H) ppm.                             | 354,1 | 354,3 | C  | B |
| 23 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,34 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,65-7,59 (m, 2 H), 7,32 (t, 1 H), 7,28-7,27 (m, 4H), 7,18 (m, 1 H), 5,22 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,96 (m, 2H) ppm. | 358,1 | 358,4 | B  | B |

|    |  |       |       |    |   |
|----|--|-------|-------|----|---|
| 24 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,32 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,73 (t, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 4,66 (s, 2H), 2,65 (m, 1 H), 1,88-1,82 (m, 5H), 1,49-1,40 (m, 5H) ppm.   | 336,2 | 336,3 | C  | D |
| 25 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,33 (m, 2 H), 7,84-7,80 (m, 2 H), 7,66-7,64 (m, 3 H), 7,48-7,43 (m, 4 H), 7,34 (t, 1 H), 5,06 ppm.  | 354,1 | 354,1 | NA | B |
| 26 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ= 8,32 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,33- 7,18 (m, 7H), 5,14 (s, 2H), 3,02 (d, 2 H), 2,96 (d, 2H) ppm.                     | 358,1 | 358,2 | C  | A |
| 27 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,20 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,64 (m, 2 H), 7,29-7,21 (m, 7 H), 4,65 (s, 2 H), 3,00 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm.                                      | 372,2 | 372,3 | D  | C |
| 28 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,16 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 5,68 (s, 1H), 4,40 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,24-2,18 (m, 4 H), 1,75-1,67 (m, 4 H) ppm. | 348,2 | 348,3 | C  | B |
| 29 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,13 (br, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,19 (s, 2 H), ~2,50 (s, 3 H) ppm.                                     | 336,0 | 336   | B  | B |
| 30 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,15 (br, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (d, 1 H), 7,13 (d, 1H), 5,18 (s, 2H) ppm.  | 340,0 | 340,0 | D  |   |

|    |   |       |       |    |   |
|----|---|-------|-------|----|---|
| 31 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,15 (br, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,76 (ddd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 5,79 (s, 2 H) ppm.                               | 340,0 | 340,0 | C  |   |
| 32 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,29 (d, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H) ppm.      | 298,1 | 298,1 | NA | D |
| 33 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,49 (dd, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,12 (ddd, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H) ppm.                  | 286,1 | 286,1 | NA | B |
| 34 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,33 (br, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,96-6,94 (m, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H) ppm. | 298,1 | 298,1 | D  | B |
| 35 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,33 (br, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 6,92 (d, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H) ppm.    | 298,1 | 298,1 | NA | B |
| 36 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,39 (br, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H) ppm.  | 286,1 | 286,1 | NA | B |
| 37 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,18 (br, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,80 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H) ppm.                   | 302,1 | 302,0 | NA |   |

|    |  |       |       |   |  |
|----|--|-------|-------|---|--|
| 38 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,12 (br, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H) ppm.   | 316,1 | 316,2 | C |  |
| 39 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,34 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,83 (t, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,69 (t, 2 H), 7,38 (t, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 2,49 (s, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,51 (m, 3 H), 1,34 (m, 3 H) ppm.                                  | 360,2 | 360,3 | B |  |
| 40 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,28 (br, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,94 (t, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 1,76 (d, 2 H), 1,67 (m, 3 H), 1,53 (dt, 2 H), 1,16 (m, 4 H), 0,94 (m, 2 H) ppm. | 364,2 | 364,3 | A |  |
| 41 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=13,50 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,84 (m, 3 H), 7,60 (d, 3 H), 7,36 (m, 3 H), 5,32 (s, 2 H), 2,95 (sept, 1 H), 1,24 (d, 6 H) ppm.  | 372,2 | 372,4 | A |  |
| 42 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,34 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,77 (t, 1 H), 7,66 (m, 3 H), 7,33 (t, 1 H), 7,16 (m, 2 H), 6,95 (d, 1 H), 6,84 (t, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,95 (m, 4 H) ppm.   | 388,2 | 388,3 | C |  |
| 43 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ=8,35 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,75 (t, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,63 (m, 2 H), 7,33 (t, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,85 (d, 2 H), 6,74 (d, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,02 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H) ppm.                   | 388,2 | 388,3 | C |  |

|    |  |          |             |    |   |
|----|--|----------|-------------|----|---|
| 44 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,30 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 8,17 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,31 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,89-6,80 (m, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H) ppm                                | 350,0256 | 350,0 [M+1] | NA |   |
| 45 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,12-8,03 (m, 2 H), 7,45 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 7,08 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,14 (s, 2 H), 2,93-2,90 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,75-1,53 (m, 6 H) ppm | 403,1226 | 403,3 [M+1] | NA |   |
| 46 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,12 (s, 1 H), 8,19 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,16 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 7,36-7,23 (m, 2 H), 7,21 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H) ppm | 380,0184 | 380,0 [M+1] | D  |   |
| 47 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 1,35 (s, 9 H) pm             | 378,0665 | 378,3 [M+1] | A  | B |
| 48 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,51 (br, 1 H), 8,30-8,24 (m, 1 H), 8,95 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 7,83-7,79 (m, 1 H), 7,64 (t, J=10,0 Гц, 1 H), 7,38 (t, J=7,4 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H) ppm         | 322,0039 | 322,0 [M+1] | D  |   |
| 49 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,11 (br, 1 H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,69-7,51 (m, 3 H), 7,16 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,23 (q, J=7,6 Гц, 2 H), 1,20 (t, J=7,4 Гц, 3 H) ppm     | 350,0352 | 350,2 [M+1] | D  |   |

|    |   |          |             |   |   |
|----|---|----------|-------------|---|---|
| 51 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,0 (br, 1 H), 8,23 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,77-7,80 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,37 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H) ppm   | 365,9534 | 366,0 [M+1] | B |   |
| 52 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,1 (br, 1 H), 8,19 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,78-7,85 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,39 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H) ppm   | 365,9534 | 366,0 [M+1] | B |   |
| 53 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,50-7,55 (m, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H) ppm   | 346,0081 | 346,1 [M+1] | B | B |
| 54 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,1 (br, 1 H), 7,93 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,11 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,90-2,99 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 7,2 Гц, 6 H) ppm | 440,0822 | 440,2 [M+1] | B |   |
| 55 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,0 (br, 1 H), 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,68 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,34 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,42-4,45 (m, 1 H), 1,24 (d, J = 6,8 Гц, 6 H) ppm                     | 364,0509 | 364,1 [M+1] | C |   |
| 56 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,0 (br, 1 H), 8,05 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,74-7,78 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,42 (d, J = 8,8   | 322,0039 | 322,2 [M+1] | C |   |

|    |  |          |             |   |   |
|----|--|----------|-------------|---|---|
|    | $^1\text{H}$ , 1 H), 7,33-7,37 (m, 1 H), 5,16 (s, 2 H) ppm   |          |             |   |   |
| 57 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,43 (s, 1 H), 8,37 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H) ppm   | 322,0039 | 322,0 [M+1] | D |   |
| 58 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13,27 (s, 1 H), 8,22 (d, J=7,2 Гц, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H) ppm  | 322,0039 | 322,0 [M+1] | D |   |
| 59 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13,17 (s, 1 H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,88 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,54 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,66 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 1,96 (d, J=12,0 Гц, 2 H), 1,74 (d, J=12,4 Гц, 2 H), 1,63 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 1,41~1,18 (m, 6 H) ppm | 419,0931 | 419,1 [M+1] | A | B |
| 60 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13,03 (s, 1 H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,06 (dd, J=8,8 Hz, 2,0 Гц, 1 H), 6,86 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,76 (t, J <sub>1</sub> =9,2 Гц, J <sub>2</sub> =4,4 Hz, 4 H), 3,40-3,35 (m, 4 H) ppm            | 407,0567 | 407,1 [M+1] | A | B |
| 61 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,02 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,45 (s, 4 H), 1,62 (s, 6 H) ppm  | 405,0774 | 405,1 [M+1] | A | B |

|    |   |          |             |    |   |
|----|---|----------|-------------|----|---|
| 62 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,19 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,52 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,95-2,90 (m, 4 H), 1,69-1,49 (m, 6 H) ppm   | 419,0931 | 419,2 [M+1] | D  |   |
| 63 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,25 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,86 (t, J=8,0 Гц, 4 H), 3,05 (s, 4 H), 2,37 (s, 3 H), ppm   | 421,0724 | 421,2 [M+1] | B  |   |
| 64 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,17 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,80 (s, 6 H), 2,34 (s, 3 H), ppm  | 379,0618 | 379,2 [M+1] | B  |   |
| 65 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,17 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84-7,82 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,58 -7,54 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H) ppm   | 398,0    | 398,1 [M+H] | A  |   |
| 66 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,31-8,22 (m, 2 H), 7,37-7,48 (m, 2 H), 7,16-7,21 (m, 1 H), 4,81 (s, 2 H) ppm   | 324,0241 | 324,2 [M+1] | NA |   |
| 67 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,17 (s, 1 H), 8,24 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,15 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 7,95 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,63 (t, J=8,8 Гц, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 2,24 (s, 4 H), 1,40 (s, 2 H), 1,00 (s, 6 H) ppm | 430,0978 | 430,2 [M+1] | C  | D |
| 68 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,24 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,27 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 7,77 (d,  | 412,0509 | 412,1 [M+1] | A  | B |

|    |   |          |             |    |   |
|----|---|----------|-------------|----|---|
|    | J=8,8 Гц, 1 H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,56 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H) ppm   |          |             |    |   |
| 69 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,05 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,05 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,76 (d, J=12,0 Гц, 1 H), 6,50 (d, J=4 Гц, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,13 (s, 6 H), 2,94 (s, 6 H) ppm                   | 374,1273 | 374,3 [M+1] | NA |   |
| 70 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,05 (s, 1 H), 8,18 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,77-7,73 (m, 1 H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,34-7,31 (m, 1 H), 7,13 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 2,99 (s, 6 H) ppm  | 331,0851 | 331,0 [M+1] | NA |   |
| 71 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,98 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,57 (d, J=12 Гц, 1 H), 6,84 (d, J=12 Гц, 1 H), 6,54 (d, J=2 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,09 (s, 6 H) ppm                                     | 365,0461 | 365,1 [M+1] | B  | B |
| 72 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,21 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,27 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,16-8,14 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,77-7,66 (m, 1 H), 7,439 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 3,09 (s, 6 H), 1,27 (d, J=2,0 Hz, 6 H) ppm | 440,0822 | 440,1 [M+1] | A  |   |
| 73 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,32 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,85 (d, J=12,0 Гц, 1 H), 7,75-7,71 (m, 1 H), 7,62-7,56 (m, 2 H), 7,29-7,26 (m, 1 H),   | 362,1758 | 362,1 [M+1] | B  |   |

|    |   |          |             |   |   |
|----|---|----------|-------------|---|---|
|    | 6,23 (s, 1 H), 4,78 (s, 2H), 2,25 (s, 4 H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,01 (s, 6H) ppm   |          |             |   |   |
| 74 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 8,35 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2 Гц, 1 H), 7,78 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,66-7,60 (m, 2 H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,16-7,09 (m, 3 H), 5,22 (s, 2 H), 2,95-2,89 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H) ppm  | 372,1601 | 372,2 [M+1] | B |   |
| 75 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 13,31 (br, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 8,18 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 7,72-7,69 (m, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,22-7,09 (m, 5 H), 5,30 (s, 2 H), 2,95-2,91 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H) ppm   | 386,1758 | 386,4 [M+1] | B | D |
| 76 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 8,24 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 2,74 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,78 -1,75 (m, 2 H), 1,69 -1,62 (m, 3 H), 1,55-1,50 (m, 2 H), 1,25-1,2 (m, 4 H), 0,95-0,92 (m, 2 H) ppm | 378,207  | 378,4 [M+1] | B |   |
| 77 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 13,40 (br, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 8,33 (dd, <i>J</i> = 8,8, 6,8 Гц, 1 H), 7,74-7,69 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,99 -2,92 (m, 1 H), 1,26 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6 H) ppm                 | 386,1758 | 386,3 [M+1] | B |   |

|    |  |          |                 |   |   |
|----|--|----------|-----------------|---|---|
| 78 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ =13,43 (br, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,24 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 9,2, 6,8 Гц, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,23 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 2,50 (s, 3H) ppm                      | 346,0081 | 691,0<br>[2M-1] | D |   |
| 79 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,22 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> =1,6 Гц, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 7,56 (dd, <i>J</i> =8,4 Гц, 1,6Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H) ppm                                     | 399,9145 | 399,9<br>[M+1]  | B |   |
| 80 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,30 (m, 1 H), 8,26 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,63-7,70 (m, 4 H), 7,29 (m, 6 H), 6,76 (q, <i>J</i> =12 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H) ppm  | 356,1288 | 356,3<br>[M+1]  | B |   |
| 81 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,11 (br, 1 H), 8,21 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1 H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 7,50(s, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,65 (m, 1 H), 1,27 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 6 H) ppm               | 364,0509 | 364,2<br>[M+1]  | A | B |
| 82 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,12 (s, 1 H), 8,21 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 7,50(s, 1 H) 7,26 (d, <i>J</i> =8 Гц, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,75 (q, <i>J</i> =7,2 Гц, 2 H), 1,25 (t, <i>J</i> =7,6 Гц, 3 H) ppm | 350,0352 | 350,2<br>[M+1]  | B | C |
| 83 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1,30 (s, 1 H), 8,34 (dd, <i>J</i> =6,4 Гц, 8,8Hz, 1 H), 8,23 (dd, <i>J</i> =1,6 Гц, 8 Гц, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 1 H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H) ppm  | 306,0335 | 306,1<br>[M+1]  | D |   |

## 044594

|    |   |          |             |    |    |
|----|---|----------|-------------|----|----|
| 84 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,38 (s, 1 H), 8,29 (dd, J=1,6 Гц, 8 Гц, 1 H), 8,14 (dd, J=1,6 Гц, 8,8 Гц, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J=6,4Hz, 8,8 Гц, 1 H), 7,42 (t, J=6,8 Гц, 1H), 5,19 (s, 1 H) ppm                              | 306,0335 | 306,1 [M+1] | D  |    |
| 85 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,27 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,18 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,03 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6,80 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 4,75 (s, 2H), 3,92 (s, 2 H), 2,26 (s, 3H) ppm  | 322,0403 | 322,0 [M+1] | C  |    |
| 86 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,05 (s, 1 H), 7,51 (d, J=2 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J=1,2 Гц, 7,6 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J=2 Гц, 8,8 Гц, 1 H)), 7,19 (m, 1 H), 6,99 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 6,82-6,77 (m, 2H), 4,67 (s, 2 H), 1,47 (s, 6 H) ppm                             | 346,0444 | 346,2 [M+1] | C  |    |
| 87 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,43 (m, 2 H), 7,18-7,14 (m, 2 H), 6,98-6,94 (m, 2 H), 6,81 (d, J=8 Гц, 2 H), 4,68 (s, 2H), 1,51 (s, 6H) ppm  | 268,1339 | 268,4 [M+1] | NA | NA |
| 88 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,18 (s, 1 H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,72 (dd, J=2 Гц, 9,2 Гц, 1 H)), 7,64-7,59 (m, 2 H), 7,27 (m, 4 H), 7,18 (m, 1H), 5,17 (s, 2 H), 3,02 (dd, J=5,2 Гц, 8,4 Гц, 2 H, ), 2,94 (dd, J=6 Гц, 9,6 Гц, 2 H, ) ppm | 426,0665 | 426,0 [M+1] | B  |    |
| 89 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,21-8,26 (m, 2 H), 7,96-7,99 (m, 1 H), 7,67-7,69 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H) ppm   | 399,9145 | 402,0 [M+1] | B  |    |

|    |  |          |                |    |   |
|----|--|----------|----------------|----|---|
| 90 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,10-7,15 (m, 2 H), 6,93-6,97 (m, 2 H), 6,87 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 6,71 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,64 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 1,57-1,75 (m, 6 H, ), 1,40-1,46 (m, 2 H), 1,14-1,23 (m, 5 H) ppm | 350,2122 | 350,3<br>[M+1] | C  |   |
| 91 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,15 (s, 1H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,33 (s, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 1,26 (d, J=7,2 Гц, 6H) ppm   | 440,1    | 440,2<br>[M+H] | A  |   |
| 92 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,53 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08-8,10 (m, 2 H), 7,74-7,77 (m, 1 H), 7,50-7,54 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H) ppm   | 282,1132 | 282,2<br>[M+1] | NA |   |
| 93 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,13 (brs, 1 H), 8,21 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,51 (d, J=12,0 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H) ppm  | 354,0102 | 354,2<br>[M+1] | C  |   |
| 94 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,11 (brs, 1 H), 8,22 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H) ppm  | 350,0352 | 350,2<br>[M+1] | B  | C |
| 95 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,12 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,91 (s, 3H) ppm  | 352,0145 | 352,0<br>[M+1] | B  |   |

|     |   |          |             |    |   |
|-----|---|----------|-------------|----|---|
| 96  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,98 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,32 (s, 3H) ppm  | 350,0352 | 350,2 [M+1] | B  |   |
| 97  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,94 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,98 (s, 2H) ppm   | 308,0247 | 308,0 [M+1] | C  | D |
| 98  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,17 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,37 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,69 (s, 3H) ppm   | 302,0586 | 302,2 [M+1] | C  | B |
| 99  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,28 (m, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): 7,74 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H) ppm | 282,1132 | 282,3 [M+1] | C  | C |
| 102 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13,31 (s, 1 H), 8,37 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,82 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 7,69 (br, 2 H), 7,36 (t, J=7,6 Гц, 2 H), 6,07 (q, J=6,8 Гц, 1 H), 1,76 (d, J=6,8 Гц, 3 H) ppm                                | 268,1    | 268,1 [M+H] | NA |   |
| 107 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,35 (d, J =8,4 Гц, 1H), 8,21 (d, J =8,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7,42 (t, J =7,6 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H)  | 313,0    | 313,1 [M+1] | A  |   |
| 111 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,94 (br, 1H), 8,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=8,8 Гц,   | 408,0    | 408,0 [M+1] | A  |   |

|     |   |       |                |   |  |
|-----|---|-------|----------------|---|--|
|     | 1H),7,60 (s, 1H),7,29 (d, J=8,0 Гц, 1H),<br>5,31 (s, 2H),3,08-3,01 (m, 1H),1,27<br>(d,J=6,8 Гц, 6 H)  |       |                |   |  |
| 112 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,22<br>(d, J =8,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J =8,0 Гц,<br>1H), 7,62 (d, J =8,4 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H),<br>7,20 (d, J =8,0 Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,46<br>(s, 3 H) ppm   | 380,0 | 380,1<br>[M+H] | A |  |
| 114 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,21<br>(s, 1H), 8,21 (d, J=12 Гц, 1H), 8,12 (d,<br>J=12,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J=8,0Hz, 1H),<br>7,56 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,24<br>(s, 1H), 2,74-2,72 (m, 2H),2,56-2,50 (m,<br>2H), 2,03-1,99 (m, 2H) ppm                                   | 388,0 | 388,1<br>[M+H] | A |  |
| 115 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,22<br>(d, J =8,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J =8,2 Гц,<br>1H), 7,63 (d, J =8,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H),<br>7,29 (d, J =8,2 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,69<br>(m, 1 H), 1,85-1,72 (m, 5 H), 1,57-1,22<br>(m, 5H) ppm   | 404,1 | 404,1<br>[M+H] | A |  |
| 116 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14<br>(s, 1H), 8,21 (d, J=8,0 Гц,1H), 8,11 (d,<br>J=8,0 Гц,1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H),<br>7,57 (s, 1H),7,48 (d, J=8,0 Гц,1H), 6,47<br>(s, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H),<br>2,26-2,25 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 2H),<br>1,66-1,64 (m, 2H) ppm | 402,1 | 402,1<br>[M+H] | A |  |
| 117 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,11<br>(s, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (d,<br>J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H),<br>7,27 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,62-6,60 (m,   | 391,1 | 391,2<br>[M+H] | A |  |

|     |   |       |             |    |  |
|-----|---|-------|-------------|----|--|
|     | <sup>1</sup> H), 6,30 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,99-3,94 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H) ppm   |       |             |    |  |
| 118 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,11 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,83-3,80 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,69 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,60-1,48 (m, 4H) ppm | 405,1 | 405,2 [M+H] | A  |  |
| 119 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,64-6,61 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,70-3,64 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 6 H) ppm   | 379,1 | 379,2 [M+H] | A  |  |
| 120 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,85 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H) ppm  | 356,0 | 356,0 [M+H] | NA |  |
| 121 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,22 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,63-7,56 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 2,41 (s, 3H) ppm   | 336,0 | 336,2 [M+H] | C  |  |
| 122 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,58 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,91 (bs, 1H), 6,64 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 11 H) ppm  | 433,1 | 433,1 [M+1] | A  |  |

|     |   |       |             |    |  |
|-----|---|-------|-------------|----|--|
| 123 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,04 (s, 1H), 8,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,64 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,21 (s, 3H) ppm               | 365,0 | 365,1 [M+H] | A  |  |
| 124 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,20 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (t, J=8,4 Гц, 3H), 7,17 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 4H) ppm | 419,1 | 419,1 [M+H] | NA |  |
| 125 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,43 (d, J =2,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J =8,8 Гц, 1H), 8,17 (dd, J =8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,80-7,78 (m, 3H), 7,67 (d, J =8,6 Гц, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 4,02 (s, 2H) ppm                   | 398,0 | 398,1 [M+H] | A  |  |
| 126 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,08 (s, 1H), 8,24 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H) ppm  | 348,1 | 348,2 [M+H] | D  |  |
| 127 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J =8,8 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (d, J =8,8 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,44, (s, 3H).  | 370,0 | 370,1 [M+1] | B  |  |
| 128 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,66 (s, 3H) ppm   | 354,0 | 354,0 [M+H] | D  |  |
| 129 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J =8,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J =8,8 Гц, 1H), 6,79 (bs, 1H), 6,75 (d, J =8,8 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,96 (d, J =5,6 Гц, 2H), 0,96 (s, 9H) ppm              | 407,1 | 407,2 [M+H] | A  |  |

IC<sub>50</sub> mSTING: "A" < 10 мкМ; "B" = 10-50 мкМ; "C" = 50-100 мкМ; "D" > 100 мкМ.

IC<sub>50</sub> hSTING: "A" < 100 мкМ; "B" = 100-500 мкМ; "C" = 500-1000 мкМ; "D" > 1000 мкМ.

NA: не выполняли в проведенном анализе.

Пример 62. Анализ конкурентного связывания с использованием радиометрической фильтрации

Анализ конкурентного связывания с использованием радиометрической фильтрации выполняли для количественного определения аффинности связывания соединений в соответствии с настоящей заявкой с человеческим или мышинным белком STING или связанной с HAQ человеческой изоформой. Анализ конкурентного связывания с форматом фильтрации выявлял способность низкомолекулярных соединений связываться и ингибировать последующее связывание меченного тритием [<sup>3</sup>H] лиганда STING 2'3'cGAMP с высокой аффинностью. Полученный в результате ответ на дозу подбирали с помощью нелинейной регрессии для определения значения IC<sub>50</sub>, из которого экстраполировали значение K<sub>i</sub> для каждого соединения.

Вкратце, рекомбинантный С-концевой лигандсвязывающий домен человеческого белка STING (140-379) или мышинного белка STING (139-328) [0,5 мкМ] инкубировали в присутствии соединения в соответствии с настоящей заявкой (8 точек, 2-кратное разбавление, начиная с 300 мкМ) в течение 30 мин или в контролируемых условиях. Затем добавляли меченный H<sup>3</sup> 2'3'cGAMP [25 нМ] и обеспечивали достижение равновесия связывания (1 ч). Затем полученные в результате комплексы фильтровали, сушили, добавляли сцинтилляционную жидкость и измеряли оставшийся радиосигнал для определения степени ингибирования соединением лиганда. Данный формат анализа оптимизировали как для WT, так и для HAQ изоформ человеческого белка и мышинного ортологичного белка.

#### Разработка анализа

##### Оптимизированные параметры

а) Форма белка: 6XHIS-SUMO с меткой или без метки.

б) Концентрация целевого белка: минимальная концентрация, которая достигала > 80 макс, сигнала.

- с) Аналитическая концентрация DMSO: 10-0,1%.
- д) Аналитический буфер: основание (Tris или фосфат), концентрация соли, +/-Tween (0,1-2%).
- е) Синтез зонда: (1) ферментативное включение S<sup>35</sup>-АТО и холодной GTP в продукт 2'3'cGAMP с использованием мышиного фермента cGAS с последующей очисткой; (2) включение трития в 2'3'cGAMP.
- ф) Концентрация зонда: минимальная концентрация, которая достигала макс, аналитического окна.
- г) Формат анализа: планшет для анализа связывания с помощью сцинтилляционных гранул или фильтрации.
- h) Аналитический планшет: 384-луночный формат в отличие от 96-луночного.
- i) Анализ времени инкубации для последующих стадий инкубации

| Целевой белок                | Контроль 2'3'cGAMP                 |   | Z-фактор  | Аналитическое окно |
|------------------------------|------------------------------------|---|---|--------------------|
|                              | K <sub>d</sub> [нМ]                | K <sub>i</sub> [нМ]   |   |                    |
| hSTING-WT                    | 11 ± 4                             | 61 ± 9  | 0,75  | 21,5               |
| hSTING-HAQ                   | 10 ± 4                             | 50,5 ± 8  | 0,78  | 22,3               |
| mSTING                       | 16 ± 5                             | 362,5 ± 21  | 0,65  | 27                 |
| Параметр анализа             | Компонент анализа                  |   | Анализ STX  |                    |
| Принцип                      |                                    |   | Анализ непосредственной конкуренции на основе фильтрации          |                    |
| Рекомбинантный целевой белок | Вектор экспрессии                  |   | pET   |                    |
|                              | Конструкция экспрессии             |   | 6XHis-SUMO-hSTING (140-379)                                       |                    |
|                              | Ген, кодирующий белок              |   | Экспрессируемый в E. coli кодон-оптимизированный hSTING (140-379) |                    |
|                              | Клеточная линия для экспрессии     |   | E. coli BL-21(DE3)  |                    |
|                              | Стратегия очистки                  |   | (1) Металл-хелатная аффинная смола Talon.                         |                    |
|                              |                                    | (2) Обессоливание (HiTrap).<br>(3) Концентрирование.<br>(6) Гель-фильтрация (Superdex 200).<br>(7) Концентрирование и хранение.<br>(8) QC с помощью аналитического SEC, SDS-PAGE. |   |                    |
|                              | Буфер для хранения                 | 20 mM PBS, pH 8,0, 150 mM NaCl, 0,2% Tween-20 и 10% глицерина (hSTING)  |   |                    |
|                              | Рабочая аналитическая концентрация | 0,5 мкМ   |   |                    |
| Зонд                         | Радиационная метка зонда           | H <sup>3</sup>  |   |                    |
|                              | Концентрация зонда                 | 25 нМ   |   |                    |
| Контроли                     | ZPE                                | + буфер   |   |                    |
|                              | HPE                                | + 10 мкМ 2'3'cGAMP  |   |                    |
|                              | Положительный контроль             | 2'3'cGAMP (20 мкМ – 310 нМ)   |   |                    |
|                              | Отрицательный контроль             | DMXAA (150 мкМ – 150 нМ)  |   |                    |
| Буфер                        | Аналитический буфер                | 1 × PBS + 1% DMSO   |   |                    |
|                              | Планшет                            | 96-луночный планшет GF/C Unifilter  |   |                    |
| Считывание данных            | Устройство                         | PE Microbeta  |   |                    |
|                              | Сигнал                             | Сцинтилляция (число импульсов в минуту)   |   |                    |
|                              | Нормализованный сигнал             | % ингибирования = (φ X-φ ZPE)/(φ HPE-φ ZPE) * 100   |   |                    |

Биологические активности соединений в соответствии с настоящей заявкой показаны в табл. 3.

WT-hSWAT: IC<sub>50</sub> WT FBA His-SUMO-hSWAT (мкМ) ("WT" = дикий тип); HAQ-hSWAT: IC<sub>50</sub> HAQ FBA His-SUMO-hSWAT (мкМ) ("HAQ" = человеческий аллель HAQ белка STING); и WT-mSWAT: IC<sub>50</sub>

MOUSE FBA HIS-SUMO-mSWAT (мкМ), который представляет собой мышиную изоформу белка STING.

Таблица 3

| № соединения | Перечни пиков ЯМР   | Найденная масса | IC <sub>50</sub> WT-hSWAT (мкМ) | IC <sub>50</sub> HAQ-hSWAT (мкМ) | IC <sub>50</sub> WT-mSWAT (мкМ) |
|--------------|---|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 13           | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,26 (br, 1 H), 8,23 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=8,0 Гц, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 5,18 (s, 2 H).  | 322,1 [M+H]     | D                               |                                  | D                               |
| 100          | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J=7,2 Гц, 2 H), 7,78 (d, J=3,2 Гц, 2 H), 7,66 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 5,31 (q, J=7,2 Гц, 1 H), 1,64 (d, J=7,2 Гц, 3 H).   | 336,2 [M+H]     | D                               |                                  |                                 |
| 101          | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7,79 (d, J=3,2 Гц, 2 H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 5,31 (q, J=7,2 Гц, 1 H), 1,64 (d, J=7,2 Гц, 3 H).   | 336,2 [M+H]     | D                               |                                  |                                 |
| 108          | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 12,97 (br, 1 H), 8,18-8,13 (m, 2 H), 7,80-7,78 (m, 3 H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), δ 12,97 (br, 1 H), 8,18-8,13 (m, 2 H), 7,80-7,78 (m, 3 H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H)                              | 409,9 [M+H]     | D                               |                                  | C                               |
| 109          | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,13 (br, 1 H), 8,37 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 8,26 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,13-8,10 (m, 1 H), 7,85 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 7,70-7,64 (m, 3 H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 2,99-2,92 (m, 1 H), 1,28-1,24 (m, 6 H),             | 484,1 [M+H]     | B                               |                                  |                                 |
| 110          | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,84 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,59 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2 H), 1,51-1,36 (m, 1 H), 1,23-1,17 (m, 6 H). | 465,1 [M+H]     | A                               | B                                | A                               |

|     |   |  |   |   |   |
|-----|---|--|---|---|---|
| 111 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,95 (s, 1 H), 8,22 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=8,4Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2H), 3,06-3,01 (m, 1 H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 6 H), δ 8,18 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,50 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,19 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 2,98-3,05 (m, 1 H), 1,26 (d, J= 7,2 Гц, 6 H).  | 408,0<br>[M+H]<br>, 408<br>[M+H]<br>, 408,1<br>[M+H] | B | C | B |
| 112 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,94 (br, 1 H), 8,23 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H)  | 382,1<br>[M+H]                                       | B |   |   |
| 113 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,20-8,18 (m, 1 H), 8,10-8,17 (m, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 7,24-7,23 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,12-3,09 (m, 1 H), 2,06-2,05 (m, 2 H), 1,81-1,80 (m, 2 H), 1,67-1,64 (m, 4 H), δ 8,20-8,18 (m, 1 H), 8,10-8,17 (m, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 7,24-7,23 (m, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,12-3,09 (m, 1 H), 2,06-2,05 (m, 2 H), 1,81-1,80 (m, 2 H), 1,67-1,64 (m, 4 H), δ 13,21 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,29 (dd, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,14 (m, 1 H), 2,06 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H), 1,68(m, 4 H). | 390,0<br>[M+H]<br>, 390,2<br>[M+H]                   | B |   | A |

|     |  |                |   |   |   |
|-----|--|----------------|---|---|---|
| 115 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,12 (br, 1 H), 8,21 (d, J=8 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=8 Гц, 1 H), 7,64-7,57 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,29 (d, J=8 Гц, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,71-2,68 (m, 1H) , 1,84-1,82 (m, 4 H), 1,75-1,72 (m, 1 H), 1,54-1,36 (m, 4 H), 1,31-1,23 (m, 1 H) | 404,1<br>[M+H] | B | C | A |
| 122 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,88 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,55 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,64 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 1,95-1,91 (m, 2 H), 1,68-1,50 (m, 11 H)   | 433,1<br>[M+H] | B |   |   |
| 125 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,26 (br, 1 H), 8,43 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,27 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,20-8,15 (m, 1 H), 7,81-7,75 (m, 3 H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,56-7,50 (m, 2 H), 7,41 (t, J =7,2 Гц, 1 H), 5,23 (s, 2 H)  | 398,1<br>[M+H] | B |   |   |
| 130 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,10 (brs, 1 H), 8,30 (dd, J=1,6 Гц, 1 H), 8,20 (dd, J=1,2 Гц, 1 H), 8,11 (dd, J=1,6 Гц, 1 H), 7,82-7,79 (m, 1 H), 7,69-7,67 (m, 1 H), 7,37-7,29 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H).   | 332,1<br>[M+H] | D |   |   |
| 131 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,94 (brs, 1 H), 8,24 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,80-7,76 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 6,6 Гц, 1 H), 7,43 ( d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,35-7,28 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H),  | 284,2<br>[M+H] | D |   |   |
| 132 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,47 (s, 1 H), 7,93 (d, J=7,6 Гц, 2 H), 7,57 (d,  | 282,3<br>[M+H] | C |   |   |

|     |   |             |   |  |  |
|-----|---|-------------|---|--|--|
|     | J=6,4 Гц, 2 H), 7,28 (m, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 2,57 (s, 6 H).  |             |   |  |  |
| 133 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,02 (br, 1 H), 8,07 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,59-7,55 (m, 2 H), 7,51-7,48 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H).  | 366,1 [M+H] | C |  |  |
| 134 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,81 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,07 (d, J = 18,0 Гц, 1 H), 5,48 (d, J = 18,0 Гц, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). | 350,1 [M+H] | B |  |  |
| 135 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,09 (brs, 1 H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,64-7,60 (m, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 2,66 (d, J = 2,4 Гц, 3 H).  | 354,1 [M+H] | C |  |  |
| 136 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,86 (s, 1 H), 8,20 (t, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,81 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,36 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 2,73 (s, 6 H).   | 331,3 [M+1] | B |  |  |
| 137 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,16 (br, 1 H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,28-7,24 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H)   | 368,0 [M+H] | C |  |  |
| 138 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,87 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,51 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,75  | 407,2 [M+H] | B |  |  |

|     |   |                |   |  |  |
|-----|---|----------------|---|--|--|
|     | (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 2,96 (d, J=5,6 Гц, 2 H), 0,96 (s, 9 H)  |                |   |  |  |
| 139 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,10 (br, 1 H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,81 (br, 1 H), 6,64 (dd, J=9,0 Гц, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 1,99 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 1,72 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 1,52-1,63 (m, 2 H), 1,36 (d, J=13,6 Гц, 1 H), 0,99-1,16 (m, 3 H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3 H). | 447,2<br>[M+H] | B |  |  |
| 140 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,09 (br, 1 H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,90-7,86 (m, 1 H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,88-6,81 (m, 1 H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 0,5 H), 6,64 (d, J=9,2 Гц, 0,5 H), 6,44 (s, 0,5 H), 6,40 (s, 0,5 H), 5,01 (s, 2 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,74-1,58 (m, 6 H), 1,49-1,43 (m, 2 H), 1,23-1,20 (m, 1 H), 0,94-0,90 (m, 3 H)                  | 433,1<br>[M+H] | B |  |  |
| 141 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,08 (br, 1 H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,78 (s, 2 H), 7,66 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 5,31 (q, J=6,8 Гц, 1 H), 1,64 (d, J=6,8 Гц, 3 H).  | 336,0<br>[M+H] | D |  |  |
| 142 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,09 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,70 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,92 (d, J = 12 Гц, 2 H), 3,64-3,58 (m, 1 H),   | 421,1<br>[M+H] | C |  |  |

|     |  |                |   |  |  |
|-----|--|----------------|---|--|--|
|     | 3,44 (t, J = 11,6 Гц, 2 H), 1,93 (d, J = 12,4 Гц, 2 H), 1,48-1,40 (m, 2 H).  |                |   |  |  |
| 143 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,62 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,70 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,73-3,71 (m, 1 H), 3,02 (t, J = 11,6 Гц, 2 H), 2,09 (d, J = 10,8 Гц, 2 H), 1,65-1,57 (m, 2 H) (2H является, как предполагают, пиком от воды), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,26 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,50 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,74 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,77-3,83 (m, 1 H), 3,46-3,49 (m, 2 H), 3,17-3,23 (m, 2 H), 2,28-2,32 (m, 2 H), 1,70-1,79 (m, 2 H). | 420,1<br>[M+H] | D |  |  |
| 144 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,20 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,31-7,25 (m, 3 H), 7,17 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 4,11-4,06 (m, 2 H), 3,18-3,14 (m, 2 H),  | 439,3<br>[M+H] | C |  |  |
| 145 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,24 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,08-2,99 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 7,2 Гц, 6 H).   | 355,1<br>[M+H] | C |  |  |

|     |  |                                    |   |   |   |
|-----|--|------------------------------------|---|---|---|
| 146 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18-8,25 (m, 2 H), 7,82 (m, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 5,03 (s, 2 H)  | 321,2<br>[M+H]                     |   |   |   |
| 147 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,98 (br, 1 H), 8,21 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,63-7,58 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 2,67 (t, J = 11,2 Гц, 1 H), 1,83-1,81 (m, 4 H), 1,75-1,71 (m, 1 H), 1,51-1,25 (m, 5 H).   | 448,0<br>[M+H]                     | A | B | A |
| 148 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,28 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,75 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 1,02 (s, 9 H). <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,90 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,84 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,82-6,74 (m, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 2,99 (d, J = 6,0 Гц, 2 H), 0,97 (s, 9 H). | 453,2<br>[M+H]<br>, 451,1<br>[M+H] | B |   |   |
| 149 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,19 (br, 1 H), 8,20 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,29-7,26 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,86-3,78 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,8 Гц, 6 H)   | 396,0<br>[M+H]                     | C |   |   |
| 150 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14 (br, 1 H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,01 (m, 3 H), 6,71 (dd, J=9,0 Гц, 1 H), 6,55 (m, 3 H), 5,06 (s, 2 H), 3,41 (m, 4 H),  | 482,2<br>[M+H]                     | C |   |   |

|     |  |             |   |   |   |
|-----|--|-------------|---|---|---|
|     | 3,28 (t, J=6,8 Гц, 2 H), 3,28 (t, J=8,0 Гц, 2 H).  |             |   |   |   |
| 151 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,16 (s, 1 H), 8,23-8,27 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,71-7,58(m, 4 H), 7,44 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), δ 13,15 (s, 1 H), 8,27-8,23 (m, 2 H), 7,89(s, 1 H), 7,71-7,64 (m, 3 H), 7,62 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,44 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H). | 412,1 [M+H] | B | B | A |
| 152 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,37 (s, 1 H), 8,26-8,22 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72-7,64 (m, 4 H), 7,61-7,55 (m, 1 H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 5,26 (s, 2 H).  | 416,1 [M+H] | B |   | B |
| 153 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,21 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,82 (m, 2 H), 7,57 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 4,88 (s, 2 H).  | 416,2 [M+H] | B |   |   |
| 154 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,21 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 7,69 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,55-7,60 (m, 2 H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 2,38 (s, 3 H).  | 412,2 [M+H] | C |   |   |
| 155 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,22-8,26 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,77 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H).  | 430,0 [M-1] | C |   |   |
| 156 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,22 (dd, J=8,0 Гц, J=5,1 Гц, 2 H), 8,00 (s, 1   | 432,0 [M+H] | C |   | A |

|     |  |             |   |   |   |
|-----|--|-------------|---|---|---|
|     | H), 7,82 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7,55-7,61 (m, 4 H), 4,83 (s, 2 H),  |             |   |   |   |
| 157 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,21 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 2,23-2,28 (m, 4 H), 1,40 (t, 2 H), 0,99 (s, 6 H).  | 430,1 [M+H] | B |   |   |
| 158 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,12 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 2,88 (t, 1 H), 1,80-1,83 (m, 1 H), 1,57-1,64 (m, 2 H), 1,33-1,52 (m, 4 H), 1,17-1,24 (m, 1 H), 1,02 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H). | 432,1 [M+H] | A |   |   |
| 159 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,15 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,65-7,59 (m, 2 H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,45-6,40 (m, 1 h), 5,24 (s, 2 H), 2,48-2,43 (m, 2 H), 2,08-2,02 (m, 2 H), 1,52 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 0,97 (s, 6 H).                                      | 430,2 [M+H] | B | B | A |
| 160 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,13 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 2,63-2,54 (m, 1 H), 1,72-1,62 (m, 4 H), 1,52-1,44 (m, 2 H), 1,41-1,30 (m, 2 H), 1,00 (s, 3 H), 0,96 (s, 3 H).        | 432,2 [M+H] | B |   |   |

|     |   |                |   |  |  |
|-----|---|----------------|---|--|--|
| 161 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,27-8,22(m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,10 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,83(d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,77 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 5,06 (s, 2 H). | 466,1<br>[M+H] | B |  |  |
| 162 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,32 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,23 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,08-7,99 (m, 2 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,12 (s, 2 H).              | 433,0<br>[M+H] | C |  |  |
| 163 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14 (s, 1 H), 8,26-8,22 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,73-7,65 (m, 3 H), 7,61-7,57 (m, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H).   | 430,1<br>[M+H] | B |  |  |
| 164 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,15 (s, 1 H), 8,26-8,23 (m, 2 H), 7,95-7,91 (m, 2 H), 7,73-7,70 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H).                                       | 446,0<br>[M+H] | B |  |  |
| 165 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,37 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,23 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,69-7,72 (m, 2 H), 5,31 (s, 2 H)  | 390,1<br>[M+H] | D |  |  |
| 166 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,26 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,14 (t, J = 15,2 Гц, 1 H), 4,90 (s, 1 H).                                 | 372,3<br>[M+H] | D |  |  |

|     |  |                     |   |   |  |
|-----|--|---------------------|---|---|--|
| 167 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,37 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,32 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,57-7,74 (m, 3 H), 5,11-5,35 (m, 2 H).   | 488,0<br>[M+H]      | D |   |  |
| 168 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8,28 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 1,25 (s, 6 H).                                    | 402,0<br>[M+N<br>a] | C |   |  |
| 169 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,84 (brs, 1 H), 8,13-8,08 (m, 2 H), 7,76 (d, J=8,4Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,06-3,03 (m, 1 H), 1,28-1,17 (m, 6 H).   | 354,0<br>[M+H]      | B |   |  |
| 170 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13,23 (s, 1 H), 8,14-8,08 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,10-3,01 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,8 Гц, 6 H).                            | 408,1<br>[M+H]      | B |   |  |
| 171 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): $\delta$ 8,42 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,33 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,33 (dd, J=8,4 Гц, 1 H), 7,23 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,97 (q, J=7,2 Гц, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 1,86 (d, J=7,2 Гц, 3 H). | 316,2<br>[M+H]      | D |   |  |
| 172 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,86 (br, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,67-7,58 (m, 3 H), 7,28 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,01-3,98 (m, 1 H), 1,82-1,73 (m, 5 H), 1,42-1,40 (m, 4 H), 1,30-1,25 (m, 1 H).         | 448,0<br>[M+H]      | A | B |  |

|     |   |                |   |   |   |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 173 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,15 (s, 1 H), 8,35 (m, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,67 (d, J=8,4, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H)  | 352,2<br>[M+H] | D |   |   |
| 174 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,17 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 6 H).  | 320,2<br>[M+H] | D |   |   |
| 175 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,22 (d, J = 6,0 Гц, 1 H), 6,58 (dd, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,02-3,94 (m, 1 H), 2,42-2,36 (m, 2 H), 1,92-1,85 (m, 2 H), 1,78-1,72 (m, 2 H). | 435,1<br>[M+H] | B |   |   |
| 176 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,98 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,68-7,60 (m, 2 H), 7,47-7,31 (m, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 1,35 (s, 9 H).   | 422,1<br>[M+H] | B | B | A |
| 177 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,23-8,26 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,83-7,83 (m, 2 H), 7,64-7,70 (m, 2 H), 7,53-7,57 (m, 2 H), 7,46-7,50 (m, 1 H), 5,42 (s, 2 H).   | 441,8<br>[M+H] | B | C | B |
| 178 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,30 (s, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 8,07 (d, J=8,8, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,61 (d, J=8,8, 1 H), 7,45 (d, J=8,8, 1 H), 7,31 (t, J=7,2, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H).  | 318,3<br>[M+H] | D |   | D |

|     |  |                |   |   |  |   |
|-----|--|----------------|---|---|--|---|
| 179 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,41 (s, 1 H), 8,32 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,23 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,06 (br, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,73 (d, J=6,8 Гц, 3 H).               | 316,1<br>[M+H] | C |   |  |   |
| 180 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,41 (s, 1 H), 8,32 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,23 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,37 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 1,73 (d, J=7,2 Гц, 3 H).                | 316,1<br>[M+H] | B |   |  |   |
| 181 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,21 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,36 (t, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,07-6,99 (m, 3 H), 4,98 (s, 2 H). | 413,2<br>[M+H] | A | B |  | A |
| 182 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,25 (br, 1 H), 8,21-8,24 (m, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H).  | 388,3<br>[M+H] | C |   |  |   |
| 183 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,07 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,16-8,22 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,64-7,67 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H).   | 388,2<br>[M+H] | B |   |  | B |
| 184 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,20 (br, 1 H), 8,22 (t, J = 8,8 Гц, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,81-7,84 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 8,4  | 402,3<br>[M+H] | D |   |  |   |

|     |  |                |   |  |  |
|-----|--|----------------|---|--|--|
|     | Гц, 1 H), 6,92 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H).   |                |   |  |  |
| 186 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,23 (br, 1 H), 8,21 (q, J=4,4 Гц, 2 H), 7,92 (m, 2 H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,29 (d, J=3,2 Гц, 1 H), 6,71 (q, J=1,6 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H)             | 388,1<br>[M+H] | B |  |  |
| 187 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,31 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,27-8,21 (m, 2 H), 8,09-8,05 (m, 1 H), 8,00-7,95 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H).            | 405,2<br>[M+H] | C |  |  |
| 188 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,27 (br, 1 H), 8,36 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,25 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,70-7,83 (m, 4 H), 5,29 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H).  | 402,3<br>[M+H] | D |  |  |
| 189 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,17 (s, 1 H), 8,88 (m, 2 H), 8,33 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,10 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 5,40 (s, 1 H) | 399,1<br>[M+H] | C |  |  |
| 190 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,01 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,26-8,20 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H).   | 399,1<br>[M+H] | D |  |  |
| 191 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,19 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,54 (d, J1 = 8,8 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,43 (d, J = 4,4   | 366,3<br>[M+H] | D |  |  |

|     |  |             |   |   |   |
|-----|--|-------------|---|---|---|
|     | Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,82-4,85 (m, 1 H), 1,36 (d, J=6,4 Гц, 3 H),  |             |   |   |   |
| 192 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,02 (brs, 1 H), 8,41 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,65-7,62 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,05 (brs, 2 H), 3,07-3,03 (m, 1 H), 1,26 (d, J = 6,8 Гц, 6 H).                                   | 398,2 [M+H] | B | B | C |
| 193 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,03-7,94 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,18 (d, J = 18,0 Гц, 1 H), 4,46 (d, J = 18,0 Гц, 1 H), 3,30-3,21 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,30 (d, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,22 (d, J = 6,8 Гц, 3 H). | 378,1 [M+H] | B |   | D |
| 194 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,28 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,74-7,72 (m, 1 H), 7,63-7,76 (m, 1 H), 7,54-7,52 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,08-3,06 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 7,2 Гц, 6 H),  | 456,0 [M+H] | C |   |   |
| 195 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD): δ 8,26 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,07-7,93 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,13-3,04 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 6,4 Гц, 6 H).   | 456,2 [M+H] | D |   |   |
| 196 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,00 (br, 1 H), 8,20 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H)   | 412,0 [M+H] | B |   |   |

|     |   |                |   |   |   |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 197 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,33 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,29-8,24 (m, 1 H), 7,87-7,81 (m, 1 H), 7,59-7,52 (m, 2 H), 7,41 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 5,18 (s, 1 H).   | 312,1<br>[M+H] | D | D |   |
| 198 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,94 (dd, J1=9,2 Гц, J2=1,2 Гц, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,46 (s, 4 H), 1,61 (s, 6 H)   | 448,8<br>[M+H] | C |   | C |
| 201 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,88 (s, 1 H), 8,16 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,95 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,64 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,38 (s, 4 H), 2,00 (s, 4 H)  | 435,0<br>[M+H] | C |   |   |
| 202 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,94 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,07 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 3,48-3,46 (m, 2 H), 2,07-2,01 (m, 3 H), 1,73 (s, 1H), 1,15 (d, J=4,8 Гц, 3H) | 451,0<br>[M+H] | B |   |   |
| 203 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,16-8,14 (m, 1 H), 7,94-7,92 (m, 1 H), 7,55-7,52 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,07 (d, J=3,6 Гц, 1 H), 3,49-3,44 (m, 2 H), 2,11-1,97 (m, 3 H), 1,71 (s, 1H), 1,15 (s, 3H)                                    | 451,0<br>[M+H] | B |   |   |
| 204 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,19 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,49-7,41 (m, 3 H), 5,16  | 374,4<br>[M+H] | A | B | A |

|     |  |               |   |   |   |
|-----|--|---------------|---|---|---|
|     | (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H), $\delta$ 13,41 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,49-7,42 (m, 3 H), 5,16 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H).  | , 374,3 [M+H] |   |   |   |
| 205 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 12,07 (s, 1 H), 8,17-8,20 (m, 1 H), 7,93 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,84 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 8,8 Гц, 2 H), 7,39 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,66 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,89 (t, J = 7,0 Гц, 2 H), 1,55 (t, J = 7,2 Гц, 2 H)   | 350,1 [M+H]   | D |   |   |
| 206 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13,08 (br, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,05 (d, J = 10,0 Гц, 2 H), 6,98 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 5,04 (s, 2 H).  | 457,1 [M+H]   | B |   | A |
| 207 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13,20 (brs, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,08-8,01 (m, 2 H), 7,41-7,34 (m, 3 H), 7,28-7,27 (m, 2 H), 7,06-6,96 (m, 3 H), 4,93 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), $\delta$ 9,09 (brs, 1 H), 8,07-8,01 (m, 2 H), 7,37-7,31 (m, 3 H), 7,26-7,24 (m, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 4,89 (brs, 2 H), 3,74 (s, 3 H). | 409,2 [M+H]   | A | B | A |
| 209 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13,16 (br, 1 H), 8,24-8,17 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,30 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,52 (s, 2 H)  | 292,1 [M-1]   | D |   |   |

|     |  |                |   |   |   |
|-----|--|----------------|---|---|---|
| 210 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13,11 (s, 1 H), 8,15-8,07 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 3,12-3,02 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 6,8 Гц, 6 H)   | 334,2<br>[M-1] | B |   |   |
| 212 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,96 (brs, 1 H), 8,25-8,19 (m, 2 H), 7,84-7,77 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,37 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H)  | 334,1<br>[M+H] | C | D | C |
| 213 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13,21 (br, 1 H), 8,21 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,75 (s, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 1,65 (m, 2 H) | 418,2<br>[M+H] | C |   | B |
| 214 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13,20 (br, 1 H), 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,40 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 1,90 (m, 2 H), 1,77 (m, 2 H), 1,57 (m, 4 H) | 420,1<br>[M+H] | B |   |   |
| 215 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 12,98 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H)  | 390,2<br>[M+H] | A | A | A |
| 216 | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 13,24 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 4,8 Гц, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 8,4 Гц, 1 H),  | 415,1<br>[M+H] | B | B | A |

|     |  |             |   |   |   |
|-----|--|-------------|---|---|---|
|     | 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,03 (t, J=4,4 Гц, 1 H), 5,06 (s, 2 H).   |             |   |   |   |
| 217 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,27 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,27 (d, J=1,2 Гц, 1 H), 8,21-8,25 (m, 2 H), 8,14 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,62 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,57-7,59 (dd, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 5,06 (s, 2 H).  | 415,1 [M+H] | B | C | A |
| 218 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,09 (s, 1 H), 8,21-8,19 (m, 1 H), 8,05-8,03 (m, 1 H), 7,60-7,58 (m, 1 H), 7,29 (d, J=3,2 Гц, 2 H), 7,20 (s, 2 H), 6,94 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H).   | 431,1 [M+H] | A | B | A |
| 219 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,19 (brs, 1 H), 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,47-7,44 (m, 3 H), 6,45 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,46-2,45 (m, 2 H), 2,25-2,24 (m, 2 H), 1,77-1,75 (m, 2 H), 1,66-1,64 (m, 2 H).   | 398,2 [M+H] | A | B | A |
| 220 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14 (brs, 1 H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,27 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,73-2,67 (m, 1 H), 1,84-1,82 (m, 4 H), 1,75-1,72 (m, 1 H), 1,55-1,31 (m, 4 H), 1,28-1,25 (m, 1 H). | 400,3 [M+H] | A | B | B |
| 221 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,20 (s, 1 H), 8,90 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 8,21-8,18 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,61-7,40 (m, 3 H),  | 449,1 [M+H] | A | B |   |

|     |  |             |   |   |   |
|-----|--|-------------|---|---|---|
|     | 7,13-7,10 (m, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,77-6,76 (m, 1 H), 4,94 (s, 2 H).  |             |   |   |   |
| 223 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,13 (br, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,22 (t, J=8,8 Гц, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (m, 4 H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 5,31 (s, 2 H)  | 414,1 [M+H] | B | B | A |
| 224 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,22 (br, 1 H), 8,16 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 5,24 (s, 2 H), 3,92 (q, J=6,8 Гц, 2 H), 1,36 (m, 12 H)   | 388,3 [M+H] | B |   |   |
| 225 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,96 (br, 1 H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 4,50 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H), 1,23 (d, J=6,0 Гц, 6 H)  | 402,4 [M+1] | A |   | B |
| 226 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,76 (br, 1 H), 8,74 (br, 1 H), 8,24 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,48 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,44-3,41 (m, 2 H), 3,10-3,01 (m, 3 H), 2,03-1,99 (m, 2 H), 1,92-1,36 (m, 2 H).                       | 401,3 [M+1] | C |   |   |
| 227 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,98 (brs, 1 H), 8,61 (brs, 1 H), 8,22 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,56-3,55 (m, 1 H), 3,22-3,10 (m, 3 H), 2,96-2,91 (m, 1 H), 1,96-1,94 (m, 2 H), 1,83-1,80 (m, 2 H). | 401,2 [M+1] | D |   |   |

|     |   |                |   |  |   |
|-----|---|----------------|---|--|---|
| 228 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, J= 8,8Hz, 2 H), 5,46 (s, 2 H), 4,60-4,56 (m, 1 H), 2,27-2,15 (m, 4 H), 1,68-1,66 (m, 1 H), 1,41-1,40 (m, 1 H), 1,36 (s, 9 H).                                   | 414,2<br>[M+1] | B |  |   |
| 229 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,26 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,20 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7,74 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,60 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,30 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,46 (s, 3 H).                              | 332,2<br>[M+1] | D |  |   |
| 231 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,19-3,15 (m, 2 H), 1,33 (t, J=7,2, 3 H).  | 378,1<br>[M+1] | B |  | A |
| 232 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,21 (s, 1 H), 8,12 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,03 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,44 ((d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,76 (s, 3 H), 1,34 (d, J=6,4 Гц, 6 H).                             | 392,3<br>[M+1] | C |  | A |
| 233 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,24 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,56 (m, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,60 (m, 1H), 1,42 (m, 4 H), 1,27 (m, 1 H). | 432,4<br>[M+1] | A |  |   |

|     |  |                |   |  |   |
|-----|--|----------------|---|--|---|
| 234 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,21 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,13 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,37 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,65 (s, 3 H).  | 364,2<br>[M+1] | B |  | A |
| 235 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,16(s, 1 H), 9,44(s, 1 H), 8,97(s, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,12 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,72 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,73(s, 3 H). | 425,2<br>[M+1] | A |  | A |
| 236 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,16 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 2 H), 6,83-6,77 (m, 3 H), 6,71 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H).  | 425,2<br>[M+1] | A |  |   |
| 238 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,62 (m, 3 H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,43 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,28 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 3,78 (s, 3H), 2,42 (s, 3 H).   | 408,3<br>[M+1] | A |  |   |
| 240 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,06 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,41-7,37 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,11-3,00 (m, 1 H), 1,30 (d, J = 6,8 Гц, 6 H)   | 334,1<br>[M-1] | B |  |   |

|     |  |             |   |  |   |
|-----|--|-------------|---|--|---|
| 243 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,54 (d, J= 5,6 Гц, 1 H), 8,40 (dd, J= 1,6 Гц, 8,0 Гц, 1 H), 8,30 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 8,17 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,09 (d, J= 5,6 Гц, 1 H), 7,83 (t, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,57-7,45 (m, 4 H), 7,36 (t, J= 7,6 Гц, 1 H), 6,35 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 4,01 (d, J= 15,2 Гц, 1 H), 3,84 (d, J= 15,2 Гц, 1 H). | 431,3 [M+1] | B |  | C |
| 244 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,19 (s, 1 H), 8,24 (dd, J=1,6 Гц, 8,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,59 (d, J=8,8Hz, 1 H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,92 (q, J=6,8Hz, 2 H), 1,38 (t, J=6,8Hz, 3 H).  | 332,1 [M+1] | C |  | B |
| 245 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14 (s, 1 H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,46-7,39 (m, 2 H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,12-3,02 (m, 1 H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 6 H).  | 360,3 [M+1] | B |  |   |
| 246 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,97 (s, 1 H), 8,24-8,21 (m, 1 H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,80-7,78 (m, 2 H), 7,47 (d, J=8,4Hz, 1 H), 7,37-7,33 (m, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 4,48-4,45 (m, 1 H), 1,23 (d, J=6,4 Гц, 6 H).   | 346,3 [M+1] | C |  |   |
| 247 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,00 (s, 1 H), 8,24-8,22 (m, 1 H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,81-7,79 (m, 2 H), 7,46 (d, J=8,4Hz, 1 H), 7,38-7,36 (m, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 4,58-4,55 (m, 1 H), 2,50-2,15 (m, 4  | 358,3 [M+1] | C |  |   |

|     |   |                |   |  |   |
|-----|---|----------------|---|--|---|
|     | H), 1,68-1,65 (m, 1 H), 1,40-1,37 (m, 1 H).   |                |   |  |   |
| 248 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,81 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 7,54 (d, J=6,0 Гц, 1 H), 7,44 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 6 H).                     | 378,3<br>[M+1] | D |  |   |
| 249 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,43 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,81 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H).                 | 396,0<br>[M+1] | D |  |   |
| 250 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,01 (s, 1 H), 8,06-8,00 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,29-7,26 (m, 2 H), 7,19-7,14 (m, 2 H), 6,93-6,91 (m, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H).                         | 427,2<br>[M+1] | A |  | A |
| 251 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,14 (s, 1 H), 8,07-8,01 (m, 2 H), 7,34-7,30 (m, 3 H), 7,25-7,23 (m, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H).                              | 443,2<br>[M+1] | B |  | A |
| 252 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,13 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31-7,37 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,74 (s, 2 H), 2,28 (s, 2 H).. | 400,3<br>[M+1] | B |  |   |
| 253 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,39 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,25   | 402,3<br>[M+1] | B |  | B |

|     |   |                |   |  |   |
|-----|---|----------------|---|--|---|
|     | (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,85 (d, J= 11,2 Гц, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,60 (t, J= 6,8 Гц, 2 H), 2,90-2,95 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 2 H), 1,64(s, 2 H).   |                |   |  |   |
| 254 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,51-7,44 (m, 3 H), 6,55 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,86-3,84 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,50 (s, 2 H).  | 400,4<br>[M+1] | B |  |   |
| 255 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,26 (d, 8,4 Гц, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,96-3,94 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,47-3,41 (m, 2 H), 2,94-2,90 (m, 1 H), 1,73-1,71 (m, 4 H) | 402,4<br>[M+1] | B |  |   |
| 256 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,32(d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J=1,6 Гц, J=8,0 Гц, 1 H), 7,71 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,58-7,49 (m, 5 H), 7,39-7,31 (m, 3 H), 4,46 (s, 2 H).   | 364,3<br>[M+1] | C |  | B |
| 257 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 9,78 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,20 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,29 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,05-7,02 (m, 3 H), 6,89 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H).    | 506,0<br>[M+1] | B |  | A |
| 258 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10,68 (br. 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,05 (d. J = 8,8 Гц. 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,4 Гц. 1 H), 7,53 (d. J = 8,8 Гц, 1 H), 4,81 (s, 2 H).                                      | 451,2<br>[M+1] | B |  |   |

|     |  |             |   |  |   |
|-----|--|-------------|---|--|---|
| 259 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,00 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,20(d, J= 8,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,27-7,30 (m, 2 H), 7,19 (t, J=8,8 Гц, 2 H), 7,01 (s, 1 H), 6,92 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 2,28 (s, 3H) | 443,2 [M+1] | A |  |   |
| 260 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,96 (s, 1 H), 8,24 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,13 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57 (d, J=8,4, 1 H), 7,46 (dd, J=1,2 Гц, 8,4 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 2,77-2,75 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,93 (t, J=7,2, 3H)              | 404,1 [M+1] | A |  |   |
| 261 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,16 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,30-7,23 (m, 2 H), 5,04 (br, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,04-2,95 (m, 1 H), 1,26 (d, J=7,2 Гц, 6 H)  | 491,2 [M+1] | B |  | B |
| 262 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,47-7,43 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H).   | 451,3 [M+1] | B |  | A |
| 263 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,3 (br, 1 H), 10,1 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,23-8,04 (m, 5 H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H).  | 411,3 [M+1] | B |  | A |
| 264 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,11 (br, 1 H), 8,21 (d, J =8,8 Гц, 1 H), 8,10 (d, J =8,4 Гц, 1 H), 7,63 (d, J =8,8 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,29 (d, J =8,4 Гц, 1 H), 5,20   | 418,2 [M-1] | A |  |   |

|     |  |             |   |  |   |
|-----|--|-------------|---|--|---|
|     | (s, 2 H), 4,61 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 2,63 (m, 1 H), 1,96 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H), 1,55 (m, 2 H), 1,34 (m, 2 H)  |             |   |  |   |
| 265 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,24-8,21 (m, 1 H), 8,09 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 7,78-7,74 (m, 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,33-7,22 (m, 1 H), 7,21 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H).             | 314,3 [M+1] | D |  |   |
| 266 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,20 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,10 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,41 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,35-7,34 (m, 4 H), 7,05-7,02 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H). | 493,3 [M+1] | A |  | A |
| 267 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,63 (s, 1 H), 8,06-8,061 (m, 2 H), 7,53-7,50 (m, 2 H), 7,35-7,31 (m, 2 H), 7,13-7,11 (m, 2 H), 6,91 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H)  | 443,3 [M+1] | A |  | A |
| 268 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,29 (s, 1 H), 8,04 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,78 (s, 1 H), 3,30-3,35 (m, 1 H), 1,25 (d, J = 6,8 Гц, 6 H)                                  | 438,2 [M+1] | B |  | C |
| 269 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,26 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=7,2 Гц, 1 H) 7,72-7,64 (m, 3 H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,93 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H)                   | 410,3 [M+1] | A |  | A |

|     |   |                |   |  |   |
|-----|---|----------------|---|--|---|
| 270 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,70 (s, 1 H), 8,29 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,62-7,58 (m, 1 H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,34 (t, J= 7,8 Гц, 1 H), 7,25-7,16 (m, 2 H), 6,90-6,86 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H)   | 410,3<br>[M+1] | A |  | A |
| 271 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,9 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,21 (t, J=8,4 Гц, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,72-7,65 (m, 2 H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H)   | 426,2<br>[M+1] | A |  | A |
| 272 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,24 (s, 1 H), 8,24 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1 H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,63 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,71 (d, J=2 Гц, 2 H), 3,60 (t, J=2,4 Гц, 1 H).   | 342,1<br>[M+1] | C |  | D |
| 273 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,14 (s, 1 H), 8,25 (dd, J=0,8, 8,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 6,11-6,04 (m, 1 H), 5,44-5,39 (dd, J=1,6, 17,2 Гц, 1 H), 5,28 (d, J=15,6 Гц, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,44 (d, J=6,0 Гц, 2 H). | 344,2<br>[M+1] | B |  | B |
| 274 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,23 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,69-7,56 (m, 4 H), 7,45 (d, J=8,4 Гц, 1  | 409,3<br>[M+1] | A |  | A |

|     |  |                |   |  |   |
|-----|--|----------------|---|--|---|
|     | H), 6,87 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H)  |                |   |  |   |
| 275 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,31 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,37 (t, J= 7,8 Гц, 1 H), 7,31-7,22 (m, 2 H), 7,001-6,92 (m, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H)       | 409,3<br>[M+1] | B |  | A |
| 276 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,31 (s, 1 H), 8,60 (d, J= 4,8 Гц, 2 H), 8,42 (s, 1 H), 8,24 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,70 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,54 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,02 (t, J= 4,8 Гц, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H). | 427,2<br>[M+1] | A |  | A |
| 277 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,43 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,78-7,81 (m, 2 H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H)                                       | 384,3<br>[M+1] | A |  |   |
| 278 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9,01-9,02 (m, 2 H), 8,40-8,44 (m, 3 H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,87-7,89 (m, 2 H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H)   | 395,3<br>[M+1] | B |  |   |
| 279 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,20 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,18 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,32(s, 3 H).   | 348,2<br>[M+1] | B |  | B |

|     |  |                |   |  |   |
|-----|--|----------------|---|--|---|
| 280 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,16 (s, 1 H), 8,13 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,47-7,40 (m, 2 H), 7,20 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H).  | 332,2<br>[M+1] | B |  |   |
| 281 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,18 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 8,09 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,48 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,22 (d, J= 7,6 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,02 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,26 (d, J = 6,8 Гц, 6 H)  | 376,2<br>[M+1] | A |  | A |
| 282 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,45 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,95-3,90 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,38 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).  | 346,2<br>[M+1] | B |  |   |
| 283 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 7,99 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,92 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,61-6,58 (m, 1 H), 6,41(s, 1 H), 6,35 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H)   | 333,1<br>[M+1] | C |  |   |
| 284 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,17 (s, 1 H), 8,25 (dd, J= 1,6, 8,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,84-7,80 (m, 1 H), 7,61 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J= 1,2, 8,8 Гц, 1 H), 7,37 (t, J= 7,2 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,82 (t, J= 6,8 Гц, 2 H), 1,85-1,79 (m, 2 H), 1,00 (t, J= 7,2 Гц, 3 H). | 346,2<br>[M+1] | D |  |   |
| 285 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8,14 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1 H),  | 408,3<br>[M+1] | B |  | B |

|     |  |             |   |  |   |
|-----|--|-------------|---|--|---|
|     | 7,55 (d, J=7,2 Гц, 2 H), 7,48 (t, J=4,4 Гц, 2 H), 7,42-7,36 (m, 3 H), 7,20 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).  |             |   |  |   |
| 286 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13,34 (brs, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,01-8,09 (m, 2 H), 7,57 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,36-7,46 (m, 3 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 7,95-7,00 (m, 2 H), 4,91 (brs, 2 H), 3,74 (s, 3 H)   | 493,3 [M+1] | A |  | A |
| 287 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 13,04 (brs, 1 H), 8,25-8,30 (m, 2 H), 7,77-7,82 (m, 1 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,37 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,32 (t, J = 8,0 Гц, 2 H), 7,07 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 2 H), 5,10 (s, 2 H)                                  | 380,3 [M+1] | D |  |   |
| 288 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13,17 (brs, 1 H), 8,17 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1 H), 7,30 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,95-3,89 (m, 2 H), 3,10-3,03 (m, 1 H), 1,38 (t, J=7,2, 3 H), 1,27 (d, J= 3,2 Гц, 6 H) | 374,2 [M+1] | A |  | A |
| 289 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 12,70 (brs, 1 H), 8,31 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 8,16 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,58-7,51 (m, 4 H), 7,39 (m, J= 6,8 Гц, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,26 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,02-2,95 (m, 1 H), 1,22 (d, J= 6,8 Гц, 6 H).                  | 406,2 [M-1] | A |  | A |
| 290 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,21 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,10 (d, J= 8,8 Гц, 1 H),  | 418,3 [M+1] | A |  | B |

|     |   |             |   |  |   |
|-----|---|-------------|---|--|---|
|     | 7,64 (s, 1 H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,30 (t, J=6,4 Гц, 1 H), 1,33 (s, 9 H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 6 H).  |             |   |  |   |
| 291 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 10,20 (br, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,06-8,10 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,64 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H).                              | 427,2 [M+1] | A |  | A |
| 292 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,2 (brs, 1 H), 8,00-7,93 (m, 2 H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,19 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 6,61-6,59 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,99-3,97 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,38-2,34 (m, 2 H), 1,93-1,74 (m, 4 H).     | 387,1 [M+1] | A |  | A |
| 293 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,20 (s, 1 H), 8,00-7,92 (m, 2 H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 6,65 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,30 (s, 1H), 4,95 (s, 2 H), 3,82-3-3,83 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 1,98-1,95 (m, 2 H), 1,70-1,51 (m, 6 H) | 401,1 [M+1] | A |  | A |
| 294 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,15 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,35 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,74 (d, J=7,6 Гц, 2 H), 1,25 (t, J=7,6 Гц, 3 H).                      | 346,2 [M+1] | B |  | B |
| 295 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,92 (brs, 1 H), 8,17 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J=7,2 Гц, 1 H),  | 408,3 [M+1] | C |  | D |

|     |  |             |   |  |   |
|-----|--|-------------|---|--|---|
|     | 7,72 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,44 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,37 (d, J=6,8 Гц, 2 H), 7,33 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,24 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=18,0 Гц, 1 H), 5,65 (d, J=18,8 Гц, 1 H), 5,44 (d, J=18,8 Гц, 1 H), 5,31 (dd, J=5,6 Гц, J=13,2 Гц, 1 H), 1,59 (d, J=6,4 Гц, 3 H),               |             |   |  |   |
| 296 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 12,97 (s, 1 H), 8,17 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,98 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,81-7,64 (m, 2 H), 7,44 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,40-7,30 (m, 3 H), 7,25-7,11 (m, 3 H), 5,69-5,38 (m, 2 H), 5,35-5,26 (m, 1 H), 1,59 (d, J=6,4 Гц, 3 H)             | 408,3 [M+1] | D |  | D |
| 297 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 9,08 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,01 (d, J=8,8 Гц, 2 H), 7,94 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,69 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,52 (m, 4 H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 4,75 (brs, 2 H), 3,74 (s, 3 H), | 459,4 [M+1] | A |  | A |
| 298 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,32 (s, 1 H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7,37 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 4,78 (brs, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H)            | 439,3 [M+1] | B |  | A |
| 299 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,01-7,94 (m, 2 H), 7,36 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 6,65-6,62 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H)  | 347,1 [M+1] | B |  |   |

|     |  |             |   |  |   |
|-----|--|-------------|---|--|---|
| 300 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,00-7,92 (m, 2 H), 7,33 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6,73-6,62 (m, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,74 -3,67(m, 4 H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 6 H)   | 373,2 [M-1] | B |  |   |
| 301 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,41 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,26 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,15 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,39-7,22 (m, 5 H), 7,08-6,99 (m, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 4,87 (s, 1 H)  | 379,2 [M+1] | B |  | A |
| 302 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,25 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,82 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 5,49 (brs, 2 H), 4,07-4,11 (m, 1 H), 3,69-3,78 (m, 2 H), 1,15-1,23 (m, 3 H)  | 362,3 [M+1] | D |  | D |
| 303 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,19 (s, 1 H), 8,25 (dd, J <sub>1</sub> =1,6 Гц, J <sub>2</sub> =8 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,82-7,80 (m, 1 H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,47 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,39-7,35 (m, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,87-3,83 (m, 2 H), 1,83-1,76 (m, 2 H), 1,47-1,42 (m, 2 H), 1,33-1,23 (m, 4 H), 0,90-0,86 (m, 3 H) | 388,3 [M+1] | B |  | C |
| 304 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,93 (brs, 1 H), 8,22 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 8,09 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,57 (d, J= 8,8 Гц, 2H), 7,20 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 2,77 (q, J=7,2, 14,4 Гц, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 0,91 (t, J=7,2, 3 H)   | 362,1 [M+1] | B |  | A |

|     |   |                |   |  |   |
|-----|---|----------------|---|--|---|
| 305 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,34 (brs, 1 H), 8,26 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,21-8,16 (m, 1 H), 7,85-7,79 (m, 1 H), 7,62-7,54 (m, 2 H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H)  | 343,2<br>[M+1] | D |  | D |
| 306 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,17 (s, 1 H), 8,16 (d, J= 7,2 Гц, 1 H), 8,05 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,25 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,92 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 2,78 (d, J=6,8, 2 H), 1,38-1,25 (m, 6 H).                          | 360,1<br>[M+1] | A |  | A |
| 307 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,84 (brs, 1 H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,09 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,36 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,07-4,94 (m, 2 H), 3,14-2,94 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 0,73 (s, 3 H). | 359,4<br>[M+1] | B |  | B |
| 308 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,81 (brs, 1 H), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,09 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,35 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,17 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 2,72(s, 6 H), 2,48 (s, 3 H).  | 345,3<br>[M+1] | A |  | A |
| 309 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,02 (brs, 1 H), 8,19 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,10-8,08 (m, 2 H), 7,58 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,54-7,52 (m, 1H), 5,47 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H).  | 412,1<br>[M+1] | B |  | B |
| 310 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,14 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,99 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J=3,6 Гц, 2 H), 7,30 (d, J= 8,4 Гц,   | 407,3<br>[M+1] | C |  | D |

|     |   |                |   |  |   |
|-----|---|----------------|---|--|---|
|     | 2 H), 7,08 (t, J=7,6 Гц, 5 H), 5,39-5,17 (m, 2 H), 4,14-4,04 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H).   |                |   |  |   |
| 311 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 13,09 (s, 1 H), 8,13 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,20 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 6,13-6,04 (m, 1 H), 5,42 (d, J= 17,2 Гц, 1 H), 5,28 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 4,43 (d, J= 5,2 Гц, 2 H), 2,48 (s, 3 H). | 358,2<br>[M+1] | B |  | A |
| 312 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,25 (d, J= 7,6 Гц, 1 H), 8,11 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,81 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,56 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,47 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,36 (t, J= 7,2 Гц, 1 H), 5,24 (brs, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H).   | 360,1<br>[M+1] | D |  | D |
| 313 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,07 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,32-7,28 (m, J=8,0, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H).  | 348,1<br>[M+1] | D |  | D |
| 314 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,27 (dd, J= 1,6, 8,0 Гц, 1 H), 7,90-7,86 (m, 1 H), 7,64 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,42 (t, J= 7,6 Гц, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H).  | 334,0<br>[M+1] | D |  | C |
| 315 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 10,76 (brs, 1 H), 8,20 (d, J=6,8, 1 H), 8,20 (t, J=7,2, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,59 (d, J=8,8, 1 H), 7,25 (t, J=7,2, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H)   | 334,0<br>[M+1] | D |  | D |

|     |  |                |   |  |   |
|-----|--|----------------|---|--|---|
| 316 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,32 (dd, J=8,0 Гц, 1 H), 7,77-7,73 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,29 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H),   | 333,0<br>[M+1] | D |  | D |
| 317 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 9,86 (brs, 1 H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,24-3,19 (m, 1H), 1,23 (s, 6 H)  | 376,1<br>[M+1] | D |  | D |
| 318 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,3 (brs, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,46-3,43 (m, 1 H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 6 H)   | 390,1<br>[M+1] | C |  | D |
| 319 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,07(s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,81 (m, 1 H), 2,50 (s, 6 H), 1,27 (d, 6 H)   | 403,3<br>[M+1] | D |  | D |
| 320 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,15-8,13 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,27-7,25 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,19-3,16 (m, 1 H), 1,34 (d, 6 H)  | 375,4<br>[M+1] | C |  | D |
| 321 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,13 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,23-4,18 (m, 2 H), 3,95-3,89 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,34 (t, J=6,8 Гц, 3 H), 1,23 (t, J=7,2 Гц, 3 H). | 374,2<br>[M+1] | D |  | D |

|     |  |                |   |  |   |
|-----|--|----------------|---|--|---|
| 322 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,13 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,05 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,21 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,93-3,88 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 1,33 (t, J= 6,8 Гц, 3 H).   | 360,2<br>[M+1] | D |  | D |
| 323 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,07 (brs, 1 H), 8,25 (d, J =7,2 Гц, 1 H), 8,08 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,86-7,78 (m, 1 H), 7,68 (d, J =8,8 Гц, 1 H), 7,47 (d, J =8,8 Гц, 1 H), 7,39-7,35 (m, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 4,97 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,77-3,69 (m, 2 H), 1,19 (d, J =6,0 Гц, 3 H) | 362,2<br>[M+1] | A |  | A |
| 324 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,91 (brs, 1 H), 8,13 (d, J =8,8 Гц, 1 H), 8,12 (d, J =8,4 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,44 (d, J =8,4 Гц, 1 H), 7,36 (d, J =8,4 Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H)  | 387,1<br>[M+1] | A |  | A |
| 325 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,45-7,43 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,72 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,33-1,29 (m, 1 H), 0,56-0,51 (m, 2 H), 0,34-0,30 (m, 2 H).                                    | 372,3<br>[M+1] | C |  | C |
| 326 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,30 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,55-7,50 (m, 4 H), 7,37-7,32 (m, 3 H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H).   | 378,1<br>[M+1] | A |  | A |

|     |   |             |   |  |   |
|-----|---|-------------|---|--|---|
| 327 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 13,02 (brs, 1 H), 8,17 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,29 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 4,95 (s, 1 H), 4,14-4,03 (m, 1 H), 3,79-3,66 (m, 2 H) 3,12-3,01 (m, 1 H), 1,27 (d, J = 6,8 Гц, 6 H), 1,21 (d, J=6,4 Гц, 3 H), | 404,2 [M+1] | D |  | D |
| 328 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,24 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,81 (t, J=8,6 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,94 (t, J=5,0 Гц, 2 H), 3,76 (t, J=5,0 Гц, 2 H)   | 348,0 [M+1] | D |  | D |
| 329 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,25 (dd, J= 1,6, 8,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,82-7,80 (m, 1 H), 7,62 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,47 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,37 (t, J= 7,2 Гц, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,93 (t, J= 6,8 Гц, 2 H), 3,60 (t, J= 6,4 Гц, 2 H), 1,99-1,94 (m, 2 H).  | 362,0 [M+1] | D |  | D |
| 330 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,22 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,73 (t, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,28 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 4,8 Гц, 2 H), 3,70 (t, J = 4,8 Гц, 2 H), 3,31 (s, 3 H).                                     | 361,0 [M+1] | D |  | D |
| 332 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,87 (brs, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 8,04 (d, J =8,8 Гц, 1 H), 7,32-7,37   | 422,1 [M+1] | A |  | A |

|     |   |             |   |  |   |
|-----|---|-------------|---|--|---|
|     | (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 2 H), 6,98-7,05 (m, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 2,11 (s, 6 H)  |             |   |  |   |
| 333 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,60 (brs, 1 H), 7,93 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,46 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 7,37 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H)   | 348,0 [M+1] | D |  | D |
| 334 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 12,74 (brs, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,25 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,74 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,62-7,55 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,36 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,55 (s, 2 H) | 365,1 [M+1] | D |  |   |
| 336 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): 8,24 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,55-7,45 (m, 5 H), 7,35 (d, J = 6,4 Гц, 2 H), 6,60 (dd, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,70 - 3,64 (m, 1 H), 1,12 (d, J = 6,0, 6 H)   | 421,2 [M+1] | A |  |   |
| 338 | <sup>1</sup> H ЯМР: (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD), δ 8,23 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,34-7,36 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3 H).   | 356,1 [M+1] | C |  |   |
| 339 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 11,49 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,94 (s, 2 H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).   | 361,3 [M+1] | D |  |   |

|     |   |             |   |  |  |
|-----|---|-------------|---|--|--|
| 346 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 13,16 (s, 1 H), 8,26 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7,80 (t, J= 7,6 Гц, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H)                                     | 348,1 [M+1] |   |  |  |
| 347 | <sup>1</sup> H ЯМР: (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD), δ 8,21 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 8,12 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,36-7,38 (m, 2 H), 7,20 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,85 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,52 (s, 3 H)   | 409,1 [M+1] | C |  |  |
| 348 | <sup>1</sup> H ЯМР: (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD), δ 8,23 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,14 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,35-7,40 (m, 2 H), 7,19 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,99-3,02 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 1,17-1,20 (m, 2 H), 0,96-1,01 (m, 2 H)                    | 435,3 [M+1] | C |  |  |
| 349 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,15 (brs, 1 H), 8,14 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,44 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,20 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,46-3,47 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,33 (t, 3 H) | 423,2 [M+1] | D |  |  |
| 350 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,17 (br, 1 H), 8,24 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 8,11 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,65 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,30 (s, J= 8,4 Гц, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 3,06-3,02 (m, 1 H), 1,28 (d, J= 6,8 Гц, 6 H)  | 485,0 [M+1] | C |  |  |
| 351 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,60 (br, 1 H), 8,19 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 8,10 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,81 (d, J= 8,0 Гц, 2 H),  | 517,2 [M+1] | B |  |  |
|     | 7,60 (d, 7,2 Гц, 1 H), 7,42 (d, J= 8,0 Гц, 2 H), 7,28 (d, 8,0 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 2,94 -2,87 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,18 (d, J= 6,8 Гц, 6 H)  |             |   |  |  |
| 352 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 12,28 (br, 1 H), 8,24 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 8,14 (d, J= 8,0 Гц, 1 H), 7,66 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 3,06-3,03 (m, 1 H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 6 H)   | 441,3 [M+1] | B |  |  |
| 353 | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 10,88 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,17-8,25 (m, 2 H), 7,80-7,83 (m, 1 H), 7,63 (d, J= 8,4 Гц, 2 H), 7,38 (t, J= 7,6 Гц, 1 H), 5,00 (s, 2 H)  | 337,0 [M+1] | C |  |  |

IC<sub>50</sub> WT FBA HIS-SUMO-hSWAT (мкМ); IC<sub>50</sub> HAQ FBA HIS-SUMO-hSWAT (мкМ); и IC<sub>50</sub> MOUSE\_FBA\_HIS-SUMO-mSWAT (мкМ): "A" < 20 мкМ; "B" = 20-100 мкМ; "C" = 100-300 мкМ; "D" > 300 мкМ.

Пример 63. Анализ STING с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии (DSF)

Выполняли анализ STING с помощью DSF для определения сдвига термостабильности белка в ответ на связывание низкомолекулярного лиганда. Анализ сдвига термостабильности STING, основанный на дифференциальной сканирующей флуориметрии, использовали для измерения (1) чистого сдвига температуры плавления ((ΔT<sub>m</sub>) между апо и связанными с лигандом состояниями белка STING и (2) кон-

центрации перехода термической денатурации ( $EC_{50}$ ), в качестве суррогатной меры аффинности связывания ( $K_d$ ). Вкратце, рекомбинантный мышинный или человеческий белок STING (aa140-379), содержащий С-концевой связывающий домен (изоформы R232-WT или HAQ), очищали аффинной хроматографией и дополнительно обрабатывали для удаления метки очистки с последующей гель-фильтрацией до достижения чистоты > 95%. Белок в аналитическом буфере переносили в 384-луночный планшет и инкубировали с гидрофобным флуоресцентным красителем SYBR Orange. На пластину направляли температурную рампу и полученную флуоресценцию красителя наносили на график как функцию температуры. Первое производное этой функции ( $dF/dT$ ) затем использовали для экстраполяции температуры плавления белка при различных концентрациях соединения и определения профиля термической денатурации комплекса белок/соединение.

#### Оптимизированные параметры анализа

1. Конструкция белка (конструкция с удаленной аффинной меткой против конструкции слияния, содержащей SUMO).
2. Концентрация белка.
3. Концентрация красителя.
4. Буфер.
5. Скорость тепловой рампы.
6. Толерантность к DMSO.
7. Параметры титрования соединения.
8. Контроли HPE и ZPE.

#### Параметры конечного анализа

1. hSTING-R232 или hSTING-HAQ (aa140-379), mSTING-R232 (aa139-378).
2. 5 мкМ очищенный целевой белок STING.
3. 8 мкМ краситель Sypro Orange.
4. Буфер: 100 мМ NaCl, 30 мМ HEPES, pH 7,5.
5. Тепловая рампа: 0,5°C/мин.
6. < 1% DMSO.
7. 11 точек, 2-кратное разбавление, две повторности, высокие концентрации 300 мкМ.
8. HPE (100 мкМ 2'3'cGAMP), ZPE (1% DMSO).

Биологические активности основанного на DSF анализа соединений в соответствии с настоящей заявкой представлены в приведенной ниже табл. 4.

Таблица 4

| № соединения | Сдвиг        | Tm | Сдвиг         | Tm | Сдвиг Tm мышиногo |
|--------------|--------------|----|---------------|----|-------------------|
|              | WT_DSF_hSWAT |    | HAQ_DSF_hSWAT |    | DSF_6xHIS-SUMO    |
|              | (°C)         |    | (°C)          |    | (°C)              |
| 13           | B            |    |               |    | C                 |
| 100          | A            |    |               |    |                   |
| 101          | A            |    |               |    |                   |

## 044594

|     |   |   |   |
|-----|---|---|---|
| 108 | C |   | C |
| 109 | B |   | B |
| 110 | D | D | D |
| 111 | D | D | C |
| 112 | B |   | C |
| 113 | C | C | D |
| 115 | C | C | D |
| 122 | C |   | D |
| 125 | C |   | B |
| 130 | B |   | C |
| 131 | A |   | A |
| 132 | A |   | A |
| 133 | A |   | B |
| 134 | A |   |   |
| 135 | A |   | B |
| 136 | D |   |   |
| 137 | C |   |   |
| 138 | C |   | C |
| 139 | C |   | D |
| 140 | C |   | D |
| 141 |   |   | A |
| 142 | C |   | C |
| 143 | B |   | B |
| 144 | C |   | C |
| 145 | A |   | A |
| 146 |   |   | B |
| 147 | D | D | D |
| 148 | C |   | C |
| 149 | C |   |   |
| 150 | C |   | C |

044594

|     |   |   |   |
|-----|---|---|---|
| 151 | B | C | C |
| 152 | C |   | C |
| 153 | C |   | D |
| 154 | C |   | D |
| 155 | C |   | D |
| 156 | B |   | C |
| 157 | C |   | D |
| 158 | C |   | D |
| 159 | A | A | C |
| 160 | B | B | D |
| 161 | B | B | D |
| 162 | A |   | C |
| 163 | C |   | D |
| 164 | B | B | D |
| 165 | B |   | C |
| 166 | B |   |   |
| 167 | A |   |   |
| 168 | A |   |   |
| 169 | C |   | C |
| 170 | B |   | C |
| 171 | A |   | B |
| 172 | A |   | A |
| 173 | B |   | C |
| 174 | B |   | B |
| 175 | D |   | D |
| 176 | D | D | D |
| 177 | C |   |   |
| 178 | C |   | C |
| 179 | A |   | B |
| 180 | A |   | B |

|     |   |   |   |
|-----|---|---|---|
| 181 | D |   | D |
| 182 | C |   |   |
| 183 | C |   |   |
| 184 | C |   |   |
| 186 | C |   |   |
| 187 | B |   |   |
| 188 | A |   |   |
| 189 | C |   | C |
| 190 | C |   |   |
| 191 | B |   |   |
| 192 | A |   | B |
| 193 | A |   |   |
| 194 | C |   |   |
| 195 | C |   |   |
| 196 | D |   |   |
| 197 | C |   |   |
| 198 | C |   |   |
| 201 | C |   |   |
| 202 | C |   |   |
| 203 | C |   |   |
| 204 | D | D |   |
| 205 | A |   |   |
| 206 | D |   | D |
| 207 | D | D | D |
| 209 | A |   |   |
| 210 | A |   |   |
| 212 | C |   |   |
| 213 | C |   |   |
| 214 | D |   |   |
| 215 | D | D |   |

044594

|     |   |   |   |
|-----|---|---|---|
| 216 | C |   | D |
| 217 | D | D |   |
| 218 |   | D | D |
| 219 | D |   |   |
| 220 | D | D |   |
| 221 | D | D |   |
| 223 | C | D |   |
| 225 | D |   | D |
| 226 | C |   |   |
| 227 | C |   |   |
| 228 | C |   |   |
| 229 | B |   |   |
| 231 | D |   | D |
| 232 | D |   | D |
| 233 | D |   |   |
| 234 | D |   | D |
| 235 | D |   | D |
| 236 | D |   |   |
| 238 | D |   |   |
| 243 | A |   |   |
| 244 | D |   | C |
| 245 | D |   |   |
| 246 | C |   |   |
| 247 | A |   |   |
| 248 | B |   |   |
| 249 | B |   |   |
| 250 | D |   | D |
| 251 | D |   | D |
| 252 | D |   |   |
| 253 | D |   |   |

|     |   |  |   |
|-----|---|--|---|
| 254 | D |  |   |
| 255 | C |  |   |
| 256 | C |  |   |
| 257 | D |  | D |
| 258 | D |  |   |
| 259 | D |  |   |
| 260 | D |  |   |
| 261 | C |  |   |
| 262 | D |  | D |
| 263 | D |  | D |
| 264 | C |  |   |
| 265 | B |  |   |
| 266 | D |  | D |
| 267 | D |  | D |
| 268 | C |  |   |
| 269 | D |  | D |
| 270 | D |  | D |
| 271 | D |  |   |
| 272 | B |  |   |
| 273 | C |  |   |
| 274 | D |  | D |
| 275 | D |  |   |
| 276 | D |  |   |
| 277 | D |  |   |
| 278 | D |  |   |
| 279 | D |  |   |
| 280 | D |  |   |
| 281 | D |  |   |
| 282 | D |  |   |
| 283 | C |  |   |

|     |   |  |   |
|-----|---|--|---|
| 284 | C |  |   |
| 285 | D |  |   |
| 286 | D |  |   |
| 287 | B |  |   |
| 288 | D |  | D |
| 289 | D |  | C |
| 290 | D |  |   |
| 291 | D |  | D |
| 292 | D |  | D |
| 293 | D |  | D |
| 294 | D |  | C |
| 295 | A |  |   |
| 296 | A |  |   |
| 297 | D |  | D |
| 298 | D |  | D |
| 299 | C |  |   |
| 300 | C |  |   |
| 301 | C |  |   |
| 302 | A |  |   |
| 303 | C |  |   |
| 304 | D |  |   |
| 305 | B |  |   |
| 306 | D |  | D |
| 307 | D |  | D |
| 308 | D |  | D |
| 309 | D |  | C |
| 310 | A |  | A |
| 311 | D |  | C |
| 312 | B |  | B |
| 313 | B |  |   |

|     |   |   |   |
|-----|---|---|---|
| 314 | C |   | C |
| 315 | B |   |   |
| 316 | B |   |   |
| 317 | B |   |   |
| 318 | C |   | B |
| 319 | A |   |   |
| 320 | A |   |   |
| 321 | B |   |   |
| 322 | B |   |   |
| 323 | D |   | D |
| 324 | D |   | D |
| 325 | C |   | C |
| 326 | D |   | D |
| 327 | C |   | C |
| 328 | B |   | C |
| 329 | B |   | C |
| 330 | B |   | B |
| 332 | D |   | D |
| 333 | B |   | B |
| 334 | C |   |   |
| 336 | D |   |   |
| 338 | C |   |   |
| 339 | B |   |   |
| 347 | C |   |   |
| 348 | C |   |   |
| 349 | C |   |   |
| 350 | C | C |   |
| 351 | A | A |   |
| 352 | C |   |   |
| 353 | A |   |   |

Сдвиг  $T_m$  WT\_DSIF\_hSWAT ( $^{\circ}\text{C}$ ) и сдвиг  $T_m$  HAQ\_DSIF\_hSWAT ( $^{\circ}\text{C}$ ): "A"  $< 0^{\circ}\text{C}$ ; "B" =  $0-2^{\circ}\text{C}$ ; "C" =  $2-7^{\circ}\text{C}$ ; "D"  $> 7^{\circ}\text{C}$ .

Сдвиг  $T_m$  мышинового DSIF\_6xHIS-SUMO ( $^{\circ}\text{C}$ ): "A"  $< 0^{\circ}\text{C}$ ; "B" =  $0-5^{\circ}\text{C}$ ; "C" =  $5-15^{\circ}\text{C}$ ; "D"  $> 15^{\circ}\text{C}$ .

Пример 64. Клеточные анализы репортерного гена активации IRF или IFN-бета

Разрабатывали клеточные анализы репортерного гена для измерения способности соединений в ответствии с настоящей заявкой агонизировать белок STING и активировать сигнальные пути как IRF/IFN, так и NF $\kappa$ B в линии клеток THP-1 миелоидного происхождения, которая коммерчески доступна от нескольких поставщиков. Вкратце, моноциты TFIP-1 трансфицировали и отбирали по стабильной интеграции 2 репортерных конструкций. Клоны, включающие стабильно интегрированные векторы, далее отбирали по устойчивости к антибиотикам - блостоцидину и зеоцину. Репортерные конструкции включали в себя: (1) репортерный ген люциферазы светлячка под контролем промотора ISG54, слитый с пятью стимулируемыми интерфероном (IFN) отвечающими элементами для измерения активности связывания фактора транскрипции IRF, и (2) секретлируемый репортерный ген эмбриональной щелочной фосфатазы под контролем транскрипции минимального промотора IFN-бета, слитого с 5 копиями консенсусного транскрипционного отвечающего элемента NF $\kappa$ B и 3 копиями сайта связывания c-Rel.

Полученную в результате линию клеток TFIP-1 дополнительно модифицировали для включения 3 аминокислотных точечных мутаций (H71R A230G Q293R). Эту модификацию нативного гена TMEM173 в клетках TFIP-1 (HAQ) разрабатывали для получения клеточного репортера, который экспрессировал наиболее распространенный аллельный вариант в человеческой популяции (THP-1 R232, доступный от InvivoGen). В качестве альтернативы, ген TMEM173 нокаутировали, чтобы обеспечить конгенный контроль для контр-скрининга по активации соединения, которая не зависела от белка STING (THP-1 STING KO).

После формирования клеточных линий разрабатывали и оптимизировали протоколы анализа репортерного гена для скрининга низкомолекулярных соединений по агонистической активности. Оптимизация анализа для эффективности и значения  $Z'$  предусматривала титрование следующих параметров.

**Параметры оптимизации анализа**

1. Предварительная активация клеток с помощью PMA.
2. Плотность высевания клеток.
3. Толерантность к DMSO.
4. Среда отбора.
5. Концентрация FBS.
6. Время инкубации.
7. Совместное оценивание жизнеспособности клеток с помощью анализа CTG.
8. Соответствующие контроли HPE и ZPE.
9. Титрование дозозависимого ответа.

**Условия конечного анализа SOP**

1. Без предварительной активации клеток с помощью PMA.
2.  $5 \times 10^4$  клеток/лунка в формате 96-луночного планшета.
3. <0,5% DMSO.
4. RPMI 1640 + 2,5 мг/мл глюкозы.
5. 10% FBS.
6. 14-18-часовая инкубация.
7. Реагент Cell Titer Glo (Promega) после удаления надосадочной жидкости.
8. HPE<sub>IRF</sub> (100 мкМ 2'3'cGAMP), HPE<sub>NFkB</sub> (50 нМ PM3CSK4), ZPE (DMSO 0,5%).
9. 8 точек, 2-кратное разбавление, две повторности, начиная с 150 мкМ.

**Показатели анализа**

| Линия клеток   | Значение Z' (IRF-luc) |                    | Значение Z' (NFkB-SEAP) |                    |
|----------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|
|                | Z'                    | Аналитическое окно | Z'                      | Аналитическое окно |
| THP-1          | 0,91                  | > 200              | 0,82                    | > 15               |
| THP-1 R232     | 0,86                  | > 120              | 0,96                    | > 30               |
| THP-1 STING KO | N/A                   | N/A                | 0,91                    | > 30               |

Биологические активности клеточных анализов репортерного гена соединений в соответствии с настоящей заявкой представлены в приведенной ниже табл. 5.

Таблица 5

| № соединения | IC <sub>50</sub><br>R232_IRF(Luciferase) (мкМ) | ТНР1-dual-KI | Максимум измеряемой активности<br>ТНР1-dual-KI R232_IRF(Luciferase)<br>(%) |
|--------------|--|--------------|--|
| 108          | C  |              | B  |
| 109          | D  |              | A  |
| 110          | B  |              | D  |
| 111          | B  |              | D  |
| 112          | C  |              | B  |
| 113          | B  |              | B  |
| 115          | B  |              | C  |
| 122          | B  |              | D  |
| 125          | C  |              | A  |
| 132          | D  |              | A  |
| 134          | D  |              | A  |
| 135          | D  |              | A  |
| 137          | C  |              | C  |
| 138          | B  |              | D  |
| 139          | C  |              | A  |
| 140          | B  |              | B  |
| 142          | D  |              | A  |
| 144          | D  |              | A  |
| 145          | D  |              | A  |
| 147          | B  |              | D  |
| 148          | C  |              | C  |
| 149          | C  |              | A  |
| 150          | D  |              | B  |
| 151          | C  |              | A  |
| 152          | A  |              | B  |
| 153          | A  |              | B  |
| 154          | D  |              | B  |
| 155          | B  |              | A  |
| 156          | D  |              | A  |
| 157          | B  |              | A  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 158 | B | A |
| 159 | A | B |
| 160 | B | B |
| 161 | D | A |
| 162 | D | A |
| 163 | B | B |
| 169 | B | D |
| 170 | C | C |
| 171 | D | A |
| 174 | D | A |
| 175 | C | D |
| 176 | A | D |
| 177 | D | A |
| 181 | B | D |
| 183 | B | C |
| 186 | D | C |
| 189 | D | B |
| 192 | D | A |
| 197 | D | A |
| 201 | C | B |
| 202 | C | B |
| 203 | B | D |
| 204 | A | D |
| 207 | B | D |
| 210 |   | A |
| 215 | A | D |
| 216 | B | D |
| 217 | B | D |
| 218 | C | D |
| 220 | B | D |

044594

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 221 | C | D |
| 223 | D | A |
| 225 | A | D |
| 227 |   | A |
| 228 |   | A |
| 229 |   | A |
| 231 | A | D |
| 232 | B | D |
| 233 | A | D |
| 234 | A | D |
| 235 |   | A |
| 238 | A | D |
| 243 |   | A |
| 244 | B | D |
| 250 | B | D |
| 251 | C | C |
| 254 | A | D |
| 253 | B | D |
| 257 |   | A |
| 258 | D | A |
| 261 | A | A |
| 262 | A | D |
| 263 | D | A |
| 264 | D | B |
| 265 |   | A |
| 266 | B | D |
| 267 | A | D |
| 268 | B | D |
| 269 | B | D |
| 270 | C | D |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 271 | B | D |
| 272 |   | A |
| 273 | A | D |
| 274 | B | D |
| 275 | C | D |
| 276 | B | D |
| 277 | A | D |
| 278 | C | D |
| 279 | B | D |
| 280 | B | D |
| 281 | A | D |
| 282 | A | D |
| 283 |   | A |
| 284 | C | B |
| 285 | B | C |
| 286 | A | D |
| 287 | D | A |
| 288 | A | D |
| 289 | A | D |
| 290 | C | C |
| 291 | D | A |
| 292 | A | D |
| 293 | A | D |
| 294 | A | D |
| 295 | D | A |
| 296 | D | A |
| 297 | B | D |
| 298 | B | D |
| 299 | B | D |
| 300 | B | D |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 301 | D | A |
| 302 | D | A |
| 303 | B | B |
| 304 | B | D |
| 305 | D | A |
| 306 | A | D |
| 307 | A | D |
| 308 | A | D |
| 309 | B | D |
| 310 | B | B |
| 311 | A | D |
| 312 | D | A |
| 313 | D | A |
| 314 | A | D |
| 315 | D | A |
| 316 | D | A |
| 317 | D | A |
| 318 | C | B |
| 319 | D | A |
| 320 | D | A |
| 321 | B | B |
| 322 | A | B |
| 323 | B | A |
| 324 | A | D |
| 325 | C | C |
| 326 | A | D |
| 327 | D | A |
| 328 | D | A |
| 329 | D | A |
| 330 | D | A |
| 332 | A | D |
| 333 | B | B |
| 334 | D | A |
| 336 | A | D |
| 338 | C | C |
| 339 | A | C |
| 347 | A | D |
| 348 | A | D |
| 349 | A | D |
| 350 | D | A |
| 351 | D | A |
| 352 | B | D |

IC<sub>50</sub> THP1-dual-KI R232\_IRF(Luciferase) (мкМ): "A" < 50 мкМ; "B" = 50-100 мкМ; "C" = 100-150 мкМ; "D" > 150 мкМ.

Максимум измеряемой активности THP1-dual-KI R232\_IRF(Luciferase) (%): "A" < 5%; "B" = 5-25%; "C" = 25-50%; "D" > 50%.

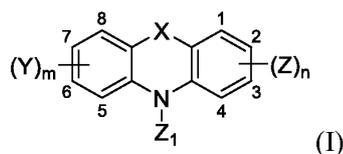
#### Эквиваленты

Специалистам в данной области будут понятны, или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления и способов, описываемых в настоящем документе. Такие эквиваленты охватываются объемом настоящей заявки.

Все патенты, заявки на выдачу патентов и литературные источники, цитируемые в настоящем документе, тем самым определенно включены посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой  $C(R_X)_2$  или отсутствует;

каждый  $R_X$  независимо представляет собой H,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $CF_2H$  или F, или два  $R_X$  вместе образуют  $=O$ ;

$Z_1$  представляет собой  $(C(R_Z)_2)_p-T_1$ ;

p представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

каждый  $R_Z$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_4$  алкил;

$T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $C(O)NHS(O)_2R_S$ ,  $C(O)NHOR_1$ ,  $C(O)NHOH$  или  $C(O)NHCN$ ;

$R_S$  представляет собой  $R_1$ ,  $C_3-C_8$  циклоалкил или  $C_6-C_{10}$  арил, где циклоалкил или арил необязательно независимо замещен одной или несколькими  $C_1-C_4$  алкильными группами;

каждый  $R_1$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_4$  алкил или  $C_1-C_4$  алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

m представляет собой 0, 1 или 2;

каждый Y независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, галоген, CN, OH, O-( $C_1-C_6$  алкил), S-( $C_1-C_6$  алкил), O-( $C_2-C_4$  алкенил), O-( $C_2-C_4$  алкинил),  $NH_2$ , NH- $C_1-C_6$  алкил, N-( $C_1-C_6$  алкил) $_2$ , S(O)-( $C_1-C_6$  алкил), S(O) $_2$ -( $C_1-C_6$  алкил) или Q-T, где алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH,  $N_3$ , галогена или O-( $C_1-C_6$  алкил);

n представляет собой 2, 3 или 4;

каждый Z независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_2-C_6$  алкенил,  $C_2-C_6$  алкинил, галоген, CN, OH, O-( $C_1-C_6$  алкил), S-( $C_1-C_6$  алкил), O-( $C_2-C_4$  алкенил), O-( $C_2-C_4$  алкинил),  $NH_2$ , NH- $C_1-C_6$  алкил, N-( $C_1-C_6$  алкил) $_2$ , S(O)-( $C_1-C_6$  алкил), S(O) $_2$ -( $C_1-C_6$  алкил) или Q-T, где алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH,  $N_3$ , галогена или O-( $C_1-C_6$  алкил);

каждый Q независимо представляет собой связь, NH, N( $C_1-C_3$  алкил), O, S, Q', NH-Q', N( $C_1-C_3$  алкил)-Q', O-Q' или S-Q';

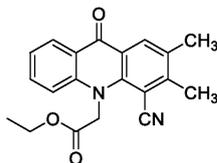
каждый Q' независимо представляет собой одну или несколько  $C(R_Q)_2$ ,  $C(R_Q)_2-C(R_Q)_2$ ,  $CR_Q=CR_Q$  или  $C\equiv C$  углеродный линкер;

каждый  $R_Q$  независимо представляет собой H или  $C_1-C_3$  алкил;

каждый T независимо представляет собой  $C(O)-C_1-C_6$  алкил,  $C(O)O-C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_8$  циклоалкил,  $C_3-C_8$  циклоалкенил, гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S,  $C_6-C_{10}$  арил или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими  $R_T$ ;

каждый  $R_T$  независимо представляет собой  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил, OH, галоген, O-( $C_1-C_6$  алкил), O-( $C_1-C_6$  галогеналкил),  $NH_2$ , NH- $C_1-C_6$  алкил, N-( $C_1-C_6$  алкил) $_2$  или  $NHS(O)_2-(C_1-C_6$  алкил); и

причем соединение формулы I замещено Z по меньшей мере в 3-положении и в 4-положении, при условии, что соединение не представляет собой



2. Соединение по п.1, где X представляет собой  $C(R_X)_2$ .

3. Соединение по п.1 или 2, где каждый  $R_X$  представляет собой H.

4. Соединение по п.3, где два  $R_X$  вместе образуют  $=O$ .

5. Соединение по любому из пп.1-4, где каждый  $R_Z$  представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где  $T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$  или  $C(O)N(R_1)_2$ .

7. Соединение по любому из пп.1-5, где  $T_1$  представляет собой  $C(O)OR_1$ ,  $C(O)N(R_1)_2$ ,  $C(O)NHS(O)_2R_S$ ,  $C(O)NHOR_1$ ,  $C(O)NHOH$  или  $C(O)NHCN$ .

8. Соединение по любому из пп.1-7, где каждый  $R_1$  представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где m представляет собой 0 или 1.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где по меньшей мере один Y представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил, галоген, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub> или Q-T, где алкил, алкенил или алкинил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, N<sub>3</sub>, галогена или O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил).

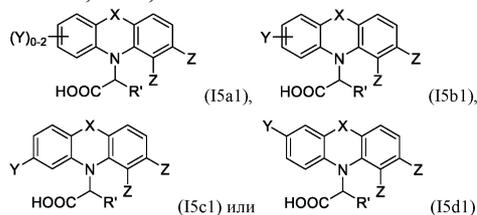
11. Соединение по любому из пп.1-10, где по меньшей мере один Z представляет собой Q-T, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, галоген, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил), O-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил), S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил), NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)<sub>2</sub>, где предпочтительно по меньшей мере один Z представляет собой галоген.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где Q представляет собой NH, O, S, Q', NH-Q', N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил)-Q', O-Q' или S-Q'.

13. Соединение по любому из пп.1-11, где Q' представляет собой C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub>, C(R<sub>Q</sub>)<sub>2</sub> или CR<sub>Q</sub>=CR<sub>Q</sub>.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где T представляет собой циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил или циклоктенил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R<sub>T</sub>, или где T представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-4 гетероатома, выбранные из N, O и S, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R<sub>T</sub>.

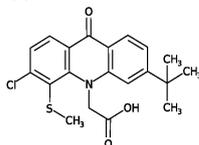
15. Соединение по п.1 формулы I5a1, I5b1, I5c1 или I5d1:



или его фармацевтически приемлемая соль, где R' представляет собой H или метил, где X, Y и Z имеют значения, указанные в п.1.

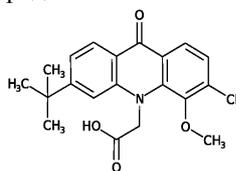
16. Соединение по п.1, где R' представляет собой H, Y представляет собой трет-бутил в 6-положении, один Z представляет собой Cl в 3-положении, а другой Z представляет собой либо S-CH<sub>3</sub> в 4-положении, либо O-CH<sub>3</sub> в 4-положении.

17. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:



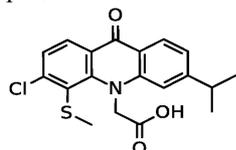
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

21. Способ модуляции стимулятора белка генов интерферона (STING), причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.20.

22. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли или

фармацевтической композиции по п.20 при модуляции белка STING, или при лечении или предупреждении заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функцией STING, или связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING.

23. Применение соединения по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.20 при изготовлении лекарственного средства с целью модуляции белка STING или для лечения или предупреждения заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функцией STING или связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING.

24. Набор, содержащий соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию по п.20 и инструкцию по применению.

25. Применение соединения в качестве лекарственного средства с целью модуляции белка STING или для лечения или предупреждения заболевания, вызванного или связанного с экспрессией, активностью и/или функцией STING или связанного с нарушением регуляции одного или нескольких из внутриклеточных путей, в которые вовлечен белок STING, выбранного из группы, состоящей из:

| № соед. | Структура | № соед. | Структура |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 1       |           | 2       |           |
| 3       |           | 4       |           |
|         |           | 6       |           |
|         |           | 8       |           |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 9  |  |    |  |
| 11 |  | 12 |  |
| 13 |  | 14 |  |
| 15 |  | 16 |  |
|    |  | 18 |  |
| 19 |  | 20 |  |
|    |  | 22 |  |
| 23 |  | 24 |  |
| 25 |  | 26 |  |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  | 30 |  |
| 31 |  | 32 |  |
| 33 |  | 34 |  |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  |    |  |
| 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  |
| 48 |  | 49 |  |
| 50 |  | 51 |  |
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  | 55 |  |
| 56 |  | 57 |  |

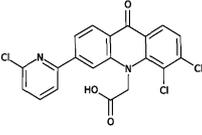
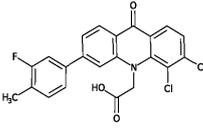
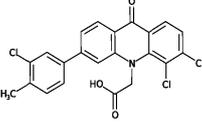
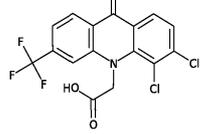
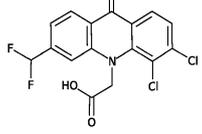
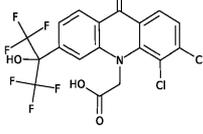
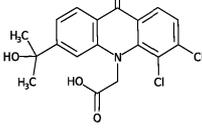
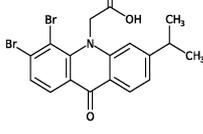
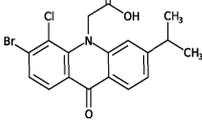
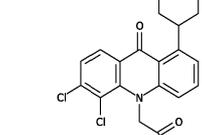
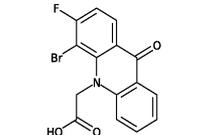
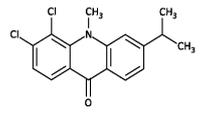
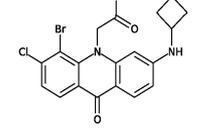
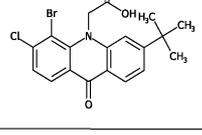
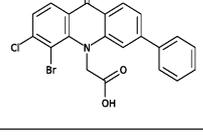
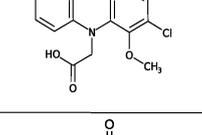
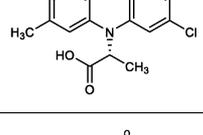
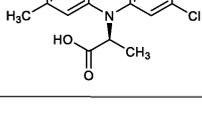
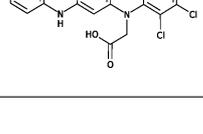
|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 58 |  | 59 |  |
| 60 |  | 61 |  |
| 62 |  | 63 |  |
| 64 |  | 65 |  |
| 66 |  | 67 |  |
| 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  |
| 72 |  | 73 |  |
| 74 |  | 75 |  |
| 76 |  | 77 |  |
| 78 |  | 79 |  |
| 80 |  | 81 |  |

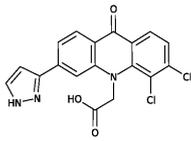
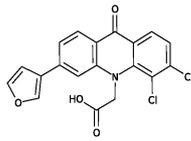
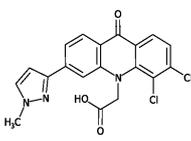
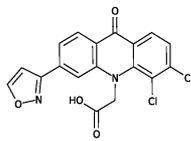
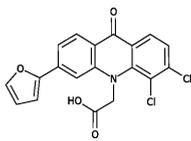
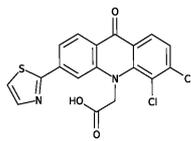
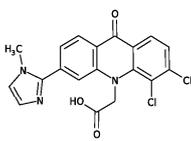
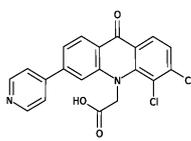
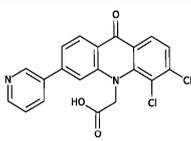
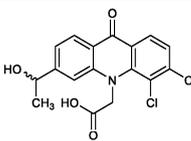
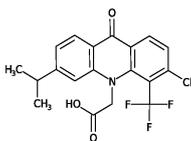
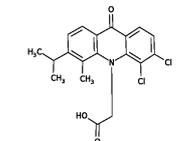
|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 82 |  | 83 |  |
| 84 |  | 85 |  |
| 86 |  | 87 |  |
| 88 |  | 89 |  |
| 90 |  | 91 |  |
| 92 |  | 93 |  |
| 94 |  | 95 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 96  |  | 97  |  |
| 98  |  | 99  |  |
| 100 |  | 101 |  |
|     |  | 103 |  |
| 104 |  | 105 |  |
| 106 |  | 107 |  |
| 108 |  | 109 |  |
| 110 |  | 111 |  |
| 112 |  | 113 |  |
| 114 |  | 115 |  |
| 116 |  | 117 |  |
| 118 |  | 119 |  |

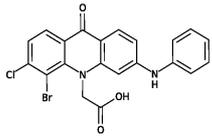
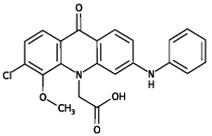
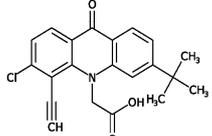
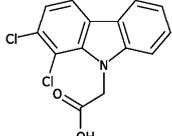
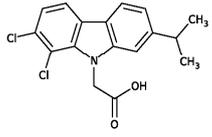
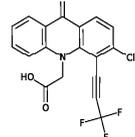
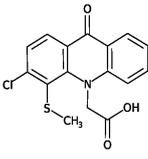
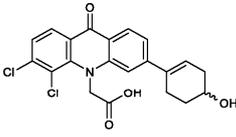
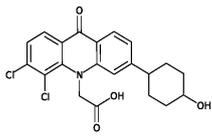
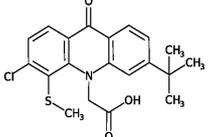
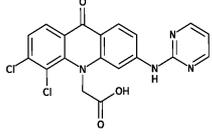
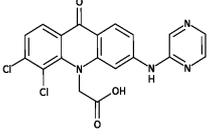
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 120 |  | 121 |  |
| 122 |  | 123 |  |
| 124 |  | 125 |  |
| 126 |  | 127 |  |
| 128 |  | 129 |  |
| 130 |  | 131 |  |
| 132 |  | 133 |  |
| 134 |  | 135 |  |
| 136 |  | 137 |  |
| 138 |  | 139 |  |
| 140 |  | 141 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 142 |  | 143 |  |
| 144 |  | 145 |  |
| 146 |  | 147 |  |
| 148 |  | 149 |  |
| 150 |  | 151 |  |
| 152 |  | 153 |  |
| 154 |  | 155 |  |
| 156 |  | 157 |  |
| 158 |  | 159 |  |
| 160 |  | 161 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 162 |    | 163 |    |
| 164 |    | 165 |    |
| 166 |    | 167 |    |
| 168 |    | 169 |    |
| 170 |   |     |  |
| 172 |  | 173 |  |
| 174 |  | 175 |  |
| 176 |  | 177 |  |
| 178 |  | 179 |  |
| 180 |  | 181 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 182 |    | 183 |    |
| 184 |    | 185 |    |
| 186 |    | 187 |    |
| 188 |    | 189 |    |
| 190 |    | 191 |    |
| 192 |  | 193 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 194 |  | 195 |  |
| 196 |  | 197 |  |
| 198 |  | 199 |  |
| 200 |  | 201 |  |
| 202 |  | 203 |  |
| 204 |  | 205 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 206 |    | 207 |    |
| 208 |    | 209 |    |
| 210 |    | 211 |    |
| 212 |    | 213 |    |
| 214 |   | 215 |   |
| 216 |  | 217 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 218 |  | 219 |  |
| 220 |  | 221 |  |
| 222 |  | 223 |  |
| 224 |  | 225 |  |
| 226 |  | 227 |  |
| 228 |  | 229 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 230 |  | 231 |  |
| 232 |  | 233 |  |
| 234 |  | 235 |  |
| 236 |  | 237 |  |
| 238 |  | 239 |  |
| 240 |  | 241 |  |
| 242 |  | 243 |  |
| 244 |  | 245 |  |
| 246 |  | 247 |  |
| 248 |  | 249 |  |
| 250 |  | 251 |  |
| 252 |  | 253 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 254 |  | 255 |  |
| 256 |  | 257 |  |
| 258 |  | 259 |  |
| 260 |  | 261 |  |
| 262 |  | 263 |  |
| 264 |  | 265 |  |
| 266 |  | 267 |  |
| 268 |  | 269 |  |
| 270 |  | 271 |  |
| 272 |  | 273 |  |
| 274 |  | 275 |  |
| 276 |  | 277 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 278 |  | 279 |  |
| 280 |  | 281 |  |
| 282 |  | 283 |  |
| 284 |  | 285 |  |
| 286 |  | 287 |  |
| 288 |  | 289 |  |
| 290 |  | 291 |  |
| 292 |  | 293 |  |
| 294 |  | 295 |  |
| 296 |  | 297 |  |
| 298 |  | 299 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 300 |  | 301 |  |
| 302 |  | 303 |  |
| 304 |  | 305 |  |
| 306 |  | 307 |  |
| 308 |  | 309 |  |
| 310 |  | 311 |  |
| 312 |  | 313 |  |
| 314 |  | 315 |  |
| 316 |  | 317 |  |
| 318 |  | 319 |  |

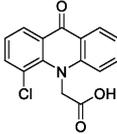
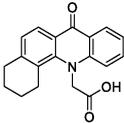
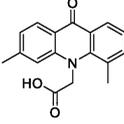
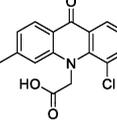
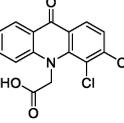
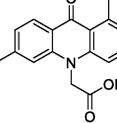
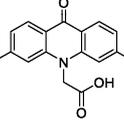
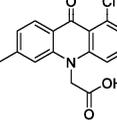
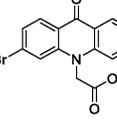
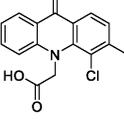
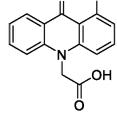
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 320 |  | 321 |  |
| 322 |  | 323 |  |
| 324 |  | 325 |  |
| 326 |  | 327 |  |
| 328 |  | 329 |  |
| 330 |  | 331 |  |
| 332 |  | 333 |  |
| 334 |  | 335 |  |
| 336 |  | 337 |  |
| 338 |  | 339 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 340 |  | 341 |  |
| 342 |  | 343 |  |
| 344 |  | 345 |  |
| 346 |  | 347 |  |
| 348 |  | 349 |  |
| 350 |  | 351 |  |
| 352 |  | 353 |  |

или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

| № соед. | Структура | № соед. | Структура |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 1       |           | 2       |           |
| 3       |           | 4       |           |
|         |           | 6       |           |

|    |   |    |  |
|----|---|----|--|
|    |   | 8  |    |
| 9  |    |    |  |
| 11 |    | 12 |    |
| 13 |    | 14 |    |
| 15 |    | 16 |    |
|    |   | 18 |   |
| 19 |  | 20 |  |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
|    |  | 22 |  |
| 23 |  | 24 |  |
| 25 |  | 26 |  |
| 27 |  | 28 |  |
| 29 |  | 30 |  |
| 31 |  | 32 |  |
| 33 |  | 34 |  |
| 35 |  | 36 |  |
| 37 |  | 38 |  |
| 39 |  | 40 |  |
| 41 |  | 42 |  |
| 43 |  |    |  |

|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  |
| 48 |  | 49 |  |
| 50 |  | 51 |  |
| 52 |  | 53 |  |
| 54 |  | 55 |  |
| 56 |  | 57 |  |
| 58 |  | 59 |  |
| 60 |  | 61 |  |
| 62 |  | 63 |  |
| 64 |  | 65 |  |
| 66 |  | 67 |  |

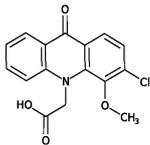
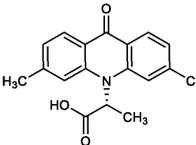
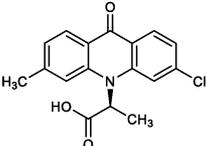
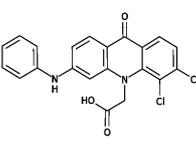
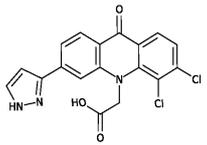
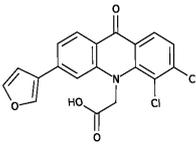
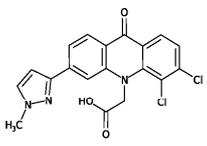
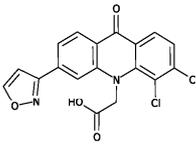
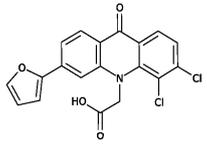
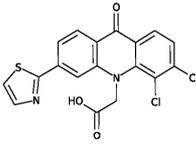
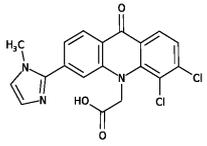
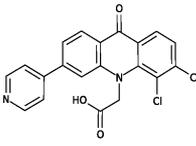
|    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  |
| 72 |  | 73 |  |
| 74 |  | 75 |  |
| 76 |  | 77 |  |
| 78 |  | 79 |  |
| 80 |  | 81 |  |
| 82 |  | 83 |  |
| 84 |  | 85 |  |
| 86 |  | 87 |  |
| 88 |  | 89 |  |
| 90 |  | 91 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 92  |  | 93  |  |
| 94  |  | 95  |  |
| 96  |  | 97  |  |
| 98  |  | 99  |  |
| 100 |  | 101 |  |
|     |  | 103 |  |
| 104 |  | 105 |  |
| 106 |  | 107 |  |
| 108 |  | 109 |  |
| 110 |  | 111 |  |
| 112 |  | 113 |  |
| 114 |  | 115 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 116 |  | 117 |  |
| 118 |  | 119 |  |
| 120 |  | 121 |  |
| 122 |  | 123 |  |
| 124 |  | 125 |  |
| 126 |  | 127 |  |
| 128 |  | 129 |  |
| 130 |  | 131 |  |
| 132 |  | 133 |  |
| 134 |  | 135 |  |
| 136 |  | 137 |  |

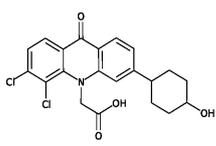
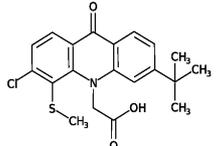
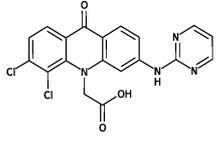
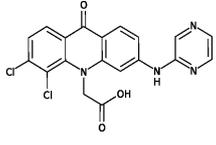
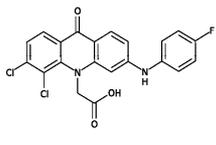
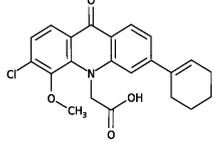
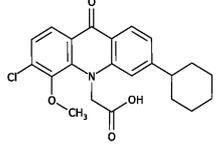
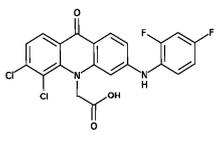
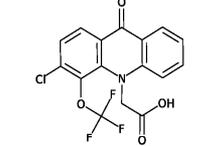
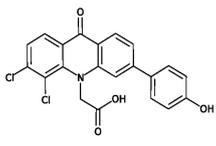
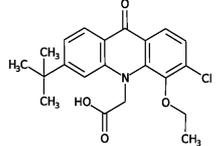
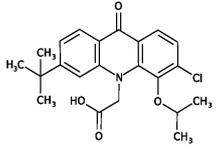
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 138 |  | 139 |  |
| 140 |  | 141 |  |
| 142 |  | 143 |  |
| 144 |  | 145 |  |
| 146 |  | 147 |  |
| 148 |  | 149 |  |
| 150 |  | 151 |  |
| 152 |  | 153 |  |
| 154 |  | 155 |  |
| 156 |  | 157 |  |

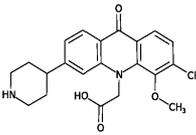
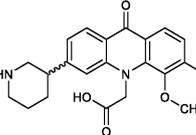
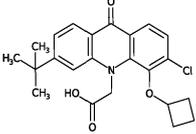
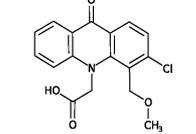
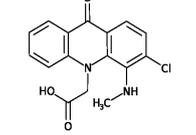
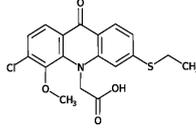
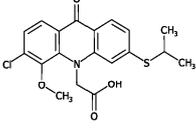
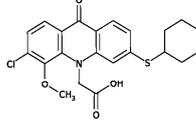
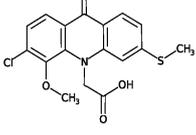
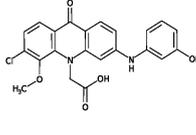
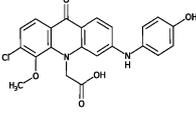
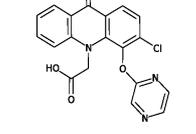
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 158 |  | 159 |  |
| 160 |  | 161 |  |
| 162 |  | 163 |  |
| 164 |  | 165 |  |
| 166 |  | 167 |  |
| 168 |  | 169 |  |
| 170 |  |     |  |
| 172 |  | 173 |  |
| 174 |  | 175 |  |
| 176 |  | 177 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 178 |    | 179 |    |
| 180 |    | 181 |    |
| 182 |    | 183 |    |
| 184 |    | 185 |    |
| 186 |   | 187 |   |
| 188 |  | 189 |  |

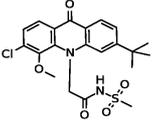
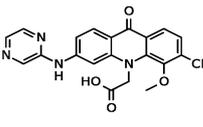
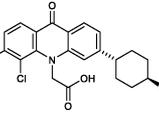
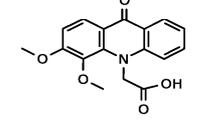
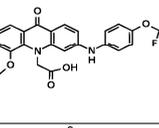
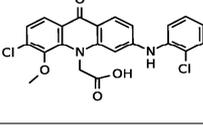
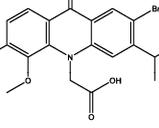
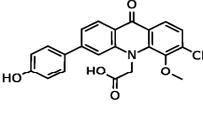
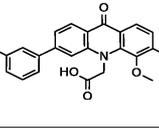
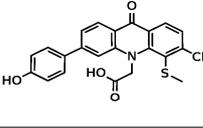
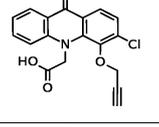
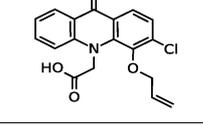
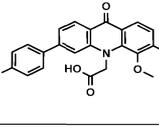
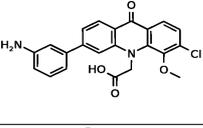
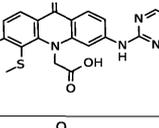
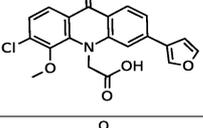
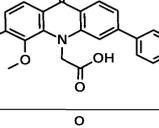
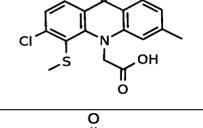
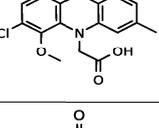
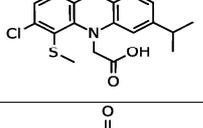
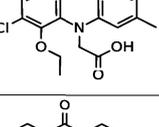
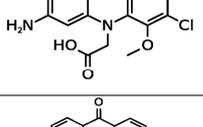
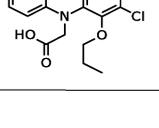
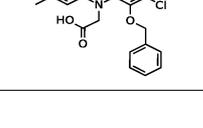
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 190 |  | 191 |  |
| 192 |  | 193 |  |
| 194 |  | 195 |  |
| 196 |  | 197 |  |
| 198 |  | 199 |  |
| 200 |  | 201 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 202 |  | 203 |  |
| 204 |  | 205 |  |
| 206 |  | 207 |  |
| 208 |  | 209 |  |
| 210 |  | 211 |  |
| 212 |  | 213 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 214 |    | 215 |    |
| 216 |    | 217 |    |
| 218 |    | 219 |    |
| 220 |    | 221 |    |
| 222 |   | 223 |   |
| 224 |  | 225 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 226 |    | 227 |    |
| 228 |    | 229 |    |
| 230 |    | 231 |    |
| 232 |    | 233 |    |
| 234 |   | 235 |   |
| 236 |  | 237 |  |

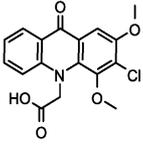
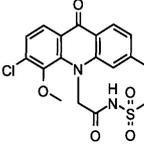
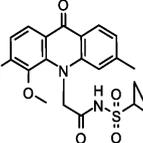
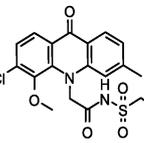
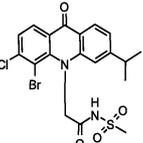
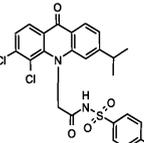
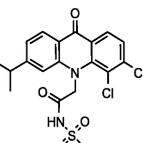
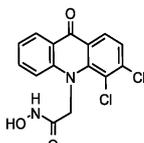
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 238 |  | 239 |  |
| 240 |  | 241 |  |
| 242 |  | 243 |  |
| 244 |  | 245 |  |
| 246 |  | 247 |  |
| 248 |  | 249 |  |
| 250 |  | 251 |  |
| 252 |  | 253 |  |
| 254 |  | 255 |  |
| 256 |  | 257 |  |
| 258 |  | 259 |  |
| 260 |  | 261 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 262 |    | 263 |    |
| 264 |    | 265 |    |
| 266 |    | 267 |    |
| 268 |    | 269 |    |
| 270 |    | 271 |    |
| 272 |   | 273 |   |
| 274 |  | 275 |  |
| 276 |  | 277 |  |
| 278 |  | 279 |  |
| 280 |  | 281 |  |
| 282 |  | 283 |  |
| 284 |  | 285 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 286 |  | 287 |  |
| 288 |  | 289 |  |
| 290 |  | 291 |  |
| 292 |  | 293 |  |
| 294 |  | 295 |  |
| 296 |  | 297 |  |
| 298 |  | 299 |  |
| 300 |  | 301 |  |
| 302 |  | 303 |  |
| 304 |  | 305 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 306 |  | 307 |  |
| 308 |  | 309 |  |
| 310 |  | 311 |  |
| 312 |  | 313 |  |
| 314 |  | 315 |  |
| 316 |  | 317 |  |
| 318 |  | 319 |  |
| 320 |  | 321 |  |
| 322 |  | 323 |  |
| 324 |  | 325 |  |

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 326 |  | 327 |  |
| 328 |  | 329 |  |
| 330 |  | 331 |  |
| 332 |  | 333 |  |
| 334 |  | 335 |  |
| 336 |  | 337 |  |
| 338 |  | 339 |  |
| 340 |  | 341 |  |
| 342 |  | 343 |  |
| 344 |  | 345 |  |

|     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 346 |  | 347 |  |
| 348 |  | 349 |  |
| 350 |  | 351 |  |
| 352 |  | 353 |  |

или его фармацевтически приемлемая соль.

