

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393309** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.03.07

(22) Дата подачи заявки
2021.07.02

(51) Int. Cl. *C07D 265/36* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ PD-L1**

(86) PCT/CN2021/104258

(87) WO 2023/272720 2023.01.05

(71) Заявитель:
**АСКЛЕТИС БАЙОСАЕНС КО., ЛТД
(CN)**

(72) Изобретатель:
**Ян Байлин, Чэнь Цзиньхуа, Лай Ян,
Сунь Вэй, Лян Бинь, Дун Лююй, Е
Цзююн, Кристьян Гудмундссон, Ву
Цзиньцзы Джейсон (CN)**

(74) Представитель:
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) В общем и конкретно раскрыты ингибиторы PD-L1, имеющие соединение различных формул. В общем и конкретно раскрыты способы получения таких соединений ингибитора PD-L1. Раскрыты способы применения таких соединений ингибитора PD-L1 отдельно или в комбинации с дополнительными средствами и композициями таких соединений ингибитора PD-L1 для лечения рака и других состояний.

A1

202393309

202393309

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ PD-L1

Область техники

Настоящая заявка в целом относится к химическим соединениям и, в частности, к соединениям, которые модулируют биологическую активность белков PD-L1.

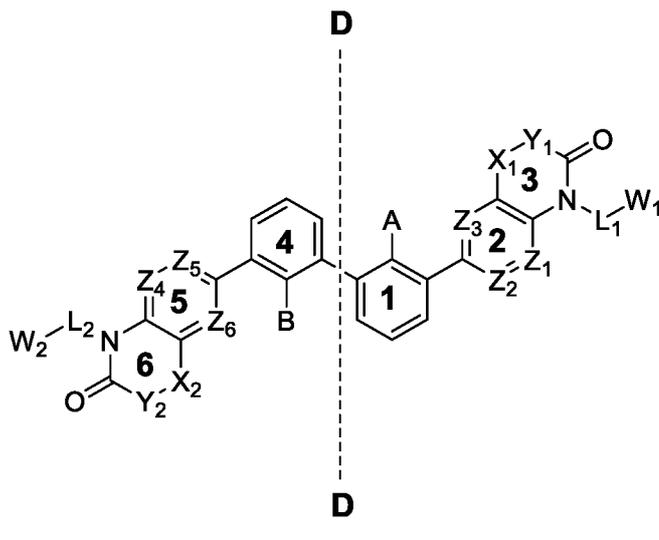
Уровень техники

Лиганд 1 белка программируемой смерти клеток («PD-L1») – это белок, играющий главную роль в подавлении адаптивной ветви иммунной системы. Адаптивная иммунная система обычно реагирует на антигены, которые связаны с активацией иммунной системы, экзогенными или эндогенными сигналами об опасности. В свою очередь, распространяется клональная экспансия антиген-специфических Т-клеток CD8⁺ и/или клеток-хелперов CD4⁺. Связывание PD-L1 с молекулой ингибирующей контрольной точки PD-1 на Т-клетках передает ингибирующий сигнал, снижающий пролиферацию антиген-специфических Т-клеток в лимфатических узлах, при этом одновременно снижая апоптоз в регуляторных Т-клетках (противовоспалительных супрессивных Т-клетках).

Следовательно, молекулы, которые способны модулировать активность PD-L1, могут широко применяться в лечении различных болезненных состояний.

Раскрытие сущности изобретения

Один аспект настоящей заявки относится к соединению, имеющему общую структуру, показанную в формуле (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру, смеси стереоизомеров, сольвату или таутомеру, в котором

каждый из А и В независимо выбран из галогена, циано, $-N_3$, алкила и замещенного алкила, амина, алкиламина, алкокси;

Z_1 представляет собой $-CR^1=$ или $-N=$;

Z_2 представляет собой $-CR^2=$;

Z_3 представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

Z_4 представляет собой $-CR^4=$ или $-N=$,

Z_5 представляет собой $-CR^5=$;

Z_6 представляет собой $-CR^6=$ или $-N=$;

каждый из R^1 и R^4 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^3 и R^6 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

Y_1 и Y_2 независимо представляют собой $-C(R^7)(R^8)-$, $-CR^9=$, $-NR^{10}-$, $-O-$ или $-S-$;

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой $-C(R^{11})(R^{12})-$, $-N=$, $-NR^{13}-$, $-S-$ или $-O-$;

каждый из R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} независимо представляет собой $-H$,

галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^{10} и R^{13} независимо представляет собой $-H$, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, алкиламин, алкокси;

каждый из L_1 и L_2 представляет собой алкил, замещенный алкил или цепь гетероатома, содержащую m атомов между Кольцом 3 и W_1 , и Кольцом 6 и W_2 , причем $m = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ или 6; если m равняется 0, то W_1 или W_2 непосредственно связан с соответствующим азотом в кольце 3 или кольце 6, соответственно;

каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой водород, пятичленное гетероциклическое кольцо или замещенное пятичленное гетероциклическое кольцо, шестичленное гетероциклическое кольцо или замещенное шестичленное гетероциклическое кольцо, карбоксилалкильную группу или замещенную карбоксилалкильную группу, цианоалкильную группу или замещенную цианоалкильную группу, аминоалкильную группу или замещенную аминоалкильную группу, гидроксилалкильную группу или замещенную гидроксилалкильную группу, аминокислоту, сложный эфир аминокислоты, амид аминокислоты, не встречающуюся в природе аминокислоту, сложный эфир не встречающейся в природе аминокислоты или амид не встречающейся в природе аминокислоты.

Другой аспект настоящей заявки относится к способу лечения заболевания или состояния, относящегося к взаимодействию между PD-L1 и PD-1, у субъекта, включающему этап, на котором субъекту вводят эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

Другой аспект настоящей заявки относится к способу получения соединения формулы (I).

Подробное описание изобретения

Далее будет сделана подробная ссылка на некоторые аспекты и примеры вариантов реализации изобретения, иллюстрируя примеры сопроводительными структурами и фигурами. Аспекты заявки будут описаны

в сочетании с примерами вариантов реализации, в том числе со способами, материалами и примерами, при этом такое описание не является ограничением, а объем заявки охватывает все эквиваленты, альтернативы и модификации, которые уже известны или включены в настоящий документ. Если иное не определено, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же самое значение, которое в целом известно специалисту в области техники, к которой относится настоящая заявка. Специалисту в данной области техники будут ясны многие технологии и материалы, которые подобны или эквивалентны описанным в настоящем документе и которые могут быть использованы при практической реализации аспектов и вариантов реализации настоящего изобретения. Описанные аспекты и варианты реализации изобретения не ограничиваются описанными способами и материалами.

Используемые в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения грамматические формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекстом явным образом не указано иное.

Диапазоны могут быть выражены в настоящем документе как от «приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого конкретного значения. При выражении такого диапазона другой вариант реализации включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Подобным образом, следует понимать, что когда значения выражаются в виде приближенных значений с использованием слова «приблизительно», конкретное значение образует еще один вариант реализации. Кроме того, следует понимать, что предельные значения каждого из диапазонов являются важными как в отношении другого предельного значения, так и независимо от другого предельного значения. Также следует понимать, что в настоящем документе раскрывается ряд значений, и что каждое значение также раскрывается в настоящем документе как «приближенное» к этому конкретному значению помимо самого этого значения. Например, если раскрыто значение «10», то раскрывается также «приблизительно 10». Следует также понимать, что когда раскрыто значение, которое «меньше или равняется значению», то также раскрываются и значения, которые «больше или равняются значению» и возможные диапазоны между значениями, что будет полностью ясно специалисту в

данной области техники. Например, если раскрывается значение «10», то также раскрываются значения, которые «меньше или равняются 10» и «больше или равняются 10».

В различных местах настоящей заявки некоторые признаки соединений раскрыты группами или диапазонами. В частности, предполагается, что такое раскрытие включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящей заявке, имеющие асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активные или рацемические формы. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных первичных материалов известны в области техники, например, путем расщепления рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, двойных связей C=N и подобные также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем документе, и все такие стабильные изомеры входят в объем настоящей заявки. Описаны цис- и транс-геометрические изомеры соединений по настоящей заявке, и они могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Расщепление рацемических смесей соединений может осуществляться любым из многочисленных способов, известных в области техники. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, являющейся оптически активной, солеобразующей органической кислотой. Подходящими расщепляющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как b-камфорсульфовая кислота. Другие расщепляющие агенты, подходящие для способов фракционной перекристаллизации, включают в себя стереомерически чистые формы а-метилбензиламина (например, S- и R-формы или

диастереомерически чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, TV-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и подобные.

Расщепление рацемических смесей также может осуществляться путем элюирования на колонке с загруженным оптически активным расщепляющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящая композиция растворителя для элюирования может быть определена специалистом в данной области техники.

В соединениях с несколькими хиральными центрами каждый хиральный центр соединения может независимо представлять собой (R) или (S), если не указано иное.

Соединения по заявке также включают таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом обмена одинарной связи на смежную двойную связь при сопутствующей миграции протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидокислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положения гетероциклической системы, например, 1H- и 3/f-имидазол, 1H-, 2H- и 4H-1,2,4-триазол, \H- и 211-изоиндол и 1H- и 2//-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или стерически заключены в одну форму путем соответствующей замены.

Соединения по заявке также могут включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют такое же атомное число, но другие массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более конституэнтных атомов соединений по заявке могут быть заменены или замещены на изотопы атомов естественной или неестественной распространенности. В некоторых вариантах реализации соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединения по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации соединение содержит два или более атомов дейтерия.

I. Определения

Предполагается, что термин «соединение», используемый в настоящем документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы представленных структур. Также предполагается, что этот термин относится к соединениям по заявке независимо от того, каким способом они были получены, например, синтетически, через биологический процесс (например, метаболизм или ферментативное осахаривание) или комбинацией этих способов.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть предусмотрены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделенными. Будучи в твердом состоянии, соединения, описанные в настоящем документе, и их соли могут быть представлены в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, в том числе гидратов. Соединения могут находиться в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если не указано иное, ссылку в описании на соединения и их соли следует понимать как охват любой твердой формы соединения.

В некоторых вариантах реализации соединения по заявке или их соли являются по существу выделенными. Под выражением «по существу выделены» подразумевается, что соединение является по меньшей мере частично или по существу отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать в себя, например, композицию, обогащенную в соединениях по заявке.

Существенное отделение может включать в себя композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 99% по массе соединений по заявке или их соли.

Используемое в настоящем документе выражение «фармацевтически приемлемое» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые с медицинской точки зрения пригодны для

применения при контакте с тканями людей и животных, не приводя при этом к избыточной токсичности, раздражению, аллергической реакции или другой проблеме или осложнению, соразмерно с разумным отношением польза/риск.

Используемые в настоящем документе выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» известны в области техники и в целом относятся к температуре, например, температуре реакции, приблизительно равняющейся температуре в помещении, в котором проходит реакция, например, температуре от приблизительно 20 °C до приблизительно 30 °C.

В настоящей заявке также представлены фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. Выражение «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислоты или фрагмента основы до формы соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя, но без ограничения, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; соли щелочных металлов или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и подобные. Фармацевтически приемлемые соли по настоящей заявке включают в себя нетоксические соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксических неорганических или органических солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящей заявке могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. В целом, такие соли могут быть получены путем реакции свободной кислоты или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; в целом, предпочтительным является безводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Перечни подходящих солей представлены в документе Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают формы N-оксида.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемым образом, относятся к любому животному, в том числе к млекопитающим, предпочтительно, мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свиньям, рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам, и, наиболее предпочтительно, к людям.

Выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию в ткани, системе, у животного, индивидуума или человека, которая усматривается исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским работником.

Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» относится к одному или более из следующего: (1) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, испытывающего или демонстрирующего патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. остановка дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) уменьшение интенсивности заболевания; например, уменьшение интенсивности заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, испытывающего или демонстрирующего патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е. реверсия патологии и/или симптоматики), например, снижение степени тяжести заболевания.

Термин «сольват» относится к соединению, образованному путем взаимодействия растворителя и EPI, метаболита или его соли. Подходящие сольваты представляют собой фармацевтически приемлемые сольваты, в том числе гидраты.

Термин «замещенный» или «необязательно замещенный», который используется в настоящем изобретении, означает, что один или более атомов водорода из группы, к которой относится термин «замещенный» или «необязательно замещенный», замещен одним из заместителей, независимо выбранных из низшего алкила, низшего арила, низшего аралкила, низшего циклического алкила, низшего гетероциклоалкила, гидроксид, низшего алкокси, низшего арилокси, пергалогеналкокси, аралкокси, низшего гетероарила, низшего гетероарилокси, низшего гетероарилалкила, низшего гетероаралкокси, азидо, амина, галогена, низшего алкилтио, оксо, низшего

ацилалкила, сложных эфиров низшего карбокси, карбоксила, карбоксамидо, нитро, низшего ацилокси, низшего аминоклила, низшего алкиламиноарила, низшего алкиларила, низшего алкилламиноалкила, низшего алкоксиарила, низшего ариламино, низшего аралкиламино, сульфонила, низшего карбоксамидоалкиларила, низшего карбоксамидоарила, низшего гидроксилкила, низшего галогеналкила, низшего алкиламиноалкилкарбокси-, низшего аминокарбоксамидоалкила, циано, низшего алкоксилкила, низшего пергалогеналкила и низшего арилалкилоксилкила, при условии, что нормальная валентность атома, на котором рассматривается замена, не увеличивается и что замена дает стабильное химическое соединение, то есть соединение, которое является достаточно устойчивым для выделения из реакционной смеси.

Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной, или циклической цепью, и только одинарными углерод-углеродными связями. Репрезентативные примеры включают в себя метил, пропил, изопропил, циклопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, циклобутил, пентил, циклопентил, гексил и циклогексил, при этом все они могут быть необязательно замещенными.

Термин «арил» относится к ароматическим группам, имеющим 5-14 атомов кольца и по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную пи электронную систему, и включает в себя группы карбоциклического арила, гетероциклического арила и биарила, при этом все они могут быть необязательно замещенными.

Группы карбоциклического арила представляют собой группы, имеющие 6-14 атомов кольца, причем атомы кольца на ароматическом кольце являются атомами углерода. Группы карбоциклического арила включают в себя группы моноциклического карбоциклического арила и полициклические или конденсированные соединения, такие как группы необязательно замещенного нафталила.

Группы гетероциклического арила или гетероарила представляют собой группы, имеющие 5-14 атомов кольца, причем 1-4 гетероатома представляют собой атомы кольца в ароматическом кольце, а остальные атомы кольца являются атомами углерода. Подходящие гетероатомы включают в себя кислород, серу, азот и селен. Подходящие группы гетероарила включают в

себя фуранил, тиенил, пиридил, пирролил, N-низший алкил пирролил, пиридил-N-оксид, пиримидил, пиразинил, имидазолил и подобные, при этом все они необязательно замещенные.

Термин «биарил» представляет собой группы арила, имеющие 5-14 атомов, содержащих более одного ароматического кольца, включая системы конденсированного кольца и группы арила, замещенные другими группами арила. Такие группы могут быть необязательно замещенными. Подходящие группы биарила включают в себя нафтил и бифенил.

Термин «замещенный арил» и «замещенный гетероарил» относится к группам арила и гетероарила, замещенным 1-3 заместителями. Эти заместители выбраны из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкокси, низшего пергалогеналкила, галогена, гидрокси и амина.

Термин «аралкил» относится к группе алкилена, замещенной группой арила. Подходящие группы аралкила включают в себя бензил, пиколил и подобные, и они могут быть необязательно замещенными.

Термин «гетероарилалкил» относится к группе алкилена, замещенной группой гетероарила.

Термин «алкиларил» относится к группе арила, замещенной группой алкила. «Низший алкиларил» относится к таким группам, где алкил представляет собой низший алкил.

Термин «низший», указываемый в настоящем документе вместе с органическими радикалами или соединениями, соответственно, относится к 6 или меньше атомам углерода. Такие группы могут быть прямоцепочечными, разветвленными или циклическими.

Термин «высший», указываемый в настоящем документе вместе с органическими радикалами или соединениями, соответственно, относится к 7 или больше атомам углерода. Такие группы могут быть прямоцепочечными, разветвленными или циклическими.

Термин «циклический алкил» или «циклоалкил» относится к группам алкила, которые являются циклическими и имеют 3-10 атомов углерода, а в одном аспекте имеют 3-6 атомов углерода. Подходящие циклические группы включают в себя норборнил и циклопропил. Такие группы могут быть замещенными.

Термин «гетероциклический», «гетероциклический алкил» или «гетероциклоалкил» относится к циклическим группам, имеющим 3-10 атомов, а в одном аспекте – 3-6 атомов, содержащих по меньшей мере один гетероатом, а еще в одном аспекте – 1-3 гетероатомов. Подходящие гетероатомы включают в себя кислород, серу и азот. Гетероциклические группы могут быть прикреплены через атом азота или через атом углерода в кольце. Группы гетероциклического алкила включают в себя ненасыщенные циклические, конденсированные циклические и спироциклические группы. Подходящие гетероциклические группы включают в себя пирролидинил, морфолино, морфолиноэтил и пиридил.

Термины «ариламино» (а) и «аралкиламино» (б), соответственно, относятся к группе $-NRR'$, где, соответственно, (а) R представляет собой арил, а R' представляет собой водород, алкил, аралкил, гетероциклоалкил или арил, и (б) R' представляет собой аралкил, а R' представляет собой водород, аралкил, арил, алкил или гетероциклоалкил.

Термин «ацил» относится к $-C(O)-R$, где R представляет собой алкил, гетероциклоалкил или арил.

Термин «сложные эфиры карбокси» относится к $-C(O)-OR$, где R представляет собой алкил, арил, аралкил, циклический алкил или гетероциклоалкил, при этом все они являются необязательно замещенными.

Термин «карбоксил» относится к $-C(O)-OH$.

Термин «оксо» относится к $=O$ в группе алкила или гетероциклоалкила.

Термин «амино» относится к $-NRR'$, где R и R' независимо выбраны из водорода, алкила, арила, аралкила и гетероциклоалкила, при этом все кроме H являются необязательно замещенными; а R и R' могут образовывать циклическую кольцевую систему.

Термин «карбоксиламидо» относится к $-C(O)NR_2$, где каждый R независимо представляет собой водород или алкил.

Термин «сульфониламидо» или «-сульфониламидо» относится к $-S(=O)_2R_2$, где каждый R независимо представляет собой водород или алкил.

Термин «галоген» или «гало» относится к $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$.

Термин «алкиламиноалкилкарбокси» относится к группе алкил-NR-alk-C(O)-O-, где «alk» представляет собой группу алкилена, а R представляет собой H или низший алкил.

Термин «сульфонил» относится к $-\text{SO}_2\text{R}$, где R представляет собой H, алкил, арил, аралкил или гетероциклоалкил.

Термин «сульфонат» относится к $-\text{SO}_2\text{-OR}$, где R представляет собой -H, алкил, арил, аралкил или гетероциклоалкил.

Термин «алкенил» относится к ненасыщенным группам, имеющим 2-12 атомов и содержащим по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, которая включает группы с прямой цепью, разветвленной цепью и циклические группы. Группы алкенила могут быть необязательно замещенными. Подходящие группы алкенила включают в себя аллил. «1-алкенил» относится к группам алкенила, в которых двойная связь находится между первым и вторым атомами углерода. Если группа 1-алкенила прикрепена к другой группе, например, это заместитель W, прикрепленный к циклическому фосфонату, то он прикреплен к первому атому углерода.

Термин «алкинил» относится к ненасыщенным группам, имеющим 2-12 атомов и содержащим по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, которая включает группы с прямой цепью, разветвленной цепью и циклические группы. Группы алкинила могут быть необязательно замещенными. Подходящие группы алкинила включают в себя этинил. «1-алкинил» относится к группам алкинила, в которых тройная связь находится между первым и вторым атомами углерода. Если группа 1-алкинила прикрепена к другой группе, например, это заместитель W, прикрепленный к циклическому фосфонату, то он прикреплен к первому атому углерода.

Термин «алкилен» относится к группе с двухвалентной прямой цепью, разветвленной цепью или циклической насыщенной алифатической группе. В одном аспекте группа алкилена содержит до 10 атомов. В другом аспекте группа алкилена содержит до 6 атомов. Еще в одном аспекте группа алкилена содержит до 4 атомов. Группа алкилена может быть прямой, разветвленной или циклической.

Термин «ацилокси» относится к сложноэфирной группе $-\text{O-C(O)R}$, где R представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил или гетероциклоалкил.

Термин «аминоалкил» относится к группе $\text{NR}_2\text{-alk-}$, где «alk» представляет собой группу алкилена, а R выбран из -H, алкила, арила, аралкила и гетероциклоалкила.

Термин «алкиламиноалкил» относится к группе алкил-NR-alk-, где «alk» представляет собой независимо выбранный алкилен, а R представляет собой H или низший алкил. «Низший алкиламиноалкил» относится к группам, где группа алкила и алкилена представляет собой низший алкил и алкилен, соответственно.

Термин «ариламиноалкил» относится к группе арил-NR-alk-, где «alk» представляет собой группу алкилена, а R представляет собой -H, алкил, арил, аралкил и гетероциклоалкил. В «низшем ариламиноалкиле» группа алкилена представляет собой низший алкилен.

Термин «алкиламиноарил-» относится к группе алкил-NR-арил-, где «арил» представляет собой двухвалентную групп, а R представляет собой -H, алкил, аралкил и гетероциклоалкил. В «низшем алкиламиноариле» группа алкила представляет собой низший алкил.

Термин «алкоксиарил» относится к группе арила, замещенной группой алкокси. В «низшем алкилоксиариле» группа алкила представляет собой низший алкил.

Термин «арилоксиалкил» относится к группе алкила, замещенной группой арилокси.

Термин «аралкилоксиалкил» относится к группе арил-alk-O-alk-, где «alk» представляет собой группу алкилена. «Низший аралкилоксиалкил» относится к таким группам, где группы алкилена представляют собой низший алкилен.

Термин «алкокси-» или «алкилокси-» относится к группе алкил-O-.

Термин «алкоксиалкил» или «алкилоксиалкил» относится к группе алкил-O-alk-, где «alk» представляет собой группу алкилена. В «низшем алкоксиалкиле» каждый алкил и алкилен представляет собой низший алкил и алкилен, соответственно.

Термин «алкилтио-» относится к группе алкил-S-.

Термин «алкилтиоалкил» относится к группе алкил-S-alk-, где «alk» представляет собой группу алкилена. В «низшем алкилтиоалкиле» каждый алкил и алкилен представляет собой низший алкил и алкилен, соответственно.

Термин «алкоксикарбонилокси-» относится к алкил-O-C(O)-O-.

Термин «арилоксикарбонилокси-» относится к арил-O-C(O)-O-.

Термин «алкилтиокарбонилокси-» относится к алкил-S-C(O)-O-.

Термин «амидо» относится к группе NR_2 , идущей после группы ацила или сульфонила, как в $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$, $\text{RC(O)-NR}^1\text{-}$, $\text{NR}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ и $\text{RS(=O)}_2\text{-NR}^1\text{-}$, где R и R^1 включают в себя -H, алкил, арил, аралкил и гетероциклоалкил.

Термин «карбоксамидо» относится к $\text{NR}_2\text{-C(O)-}$ и $\text{RC(O)-NR}^1\text{-}$, где R и R^1 включают в себя -H, алкил, арил, аралкил и гетероциклоалкил. Этот термин не включает в себя мочевины, -NR-C(O)-NR- .

Термин «сульфонамидо» относится к $\text{NR}_2\text{-S(=O)}_2\text{-}$ и $\text{RS(=O)}_2\text{-NR}^1\text{-}$, где R и R^1 включают в себя -H, алкил, арил, аралкил и гетероциклоалкил. Этот термин не включает в себя сульфонилмочевину, $\text{-NR-S(=O)}_2\text{-NR-}$.

Термин «карбоксамидоалкиларил» или «карбоксамидоарил» относится к арил- $\text{alk-NR}^1\text{-C(O)}$ и $\text{ar-NR}^1\text{-C(O)-alk-}$, соответственно, где «ar» представляет собой арил, «alk» представляет собой алкилен, R^1 и R включают в себя H, алкил, арил, аралкил и гетероциклоалкил.

Термин «сульфонамидоалкиларил» или «сульфонамидоарил» относится к арил- $\text{alk-NR}^1\text{-S(=O)}_2\text{-}$ и $\text{ar-NR}^1\text{-S(=O)}_2\text{-}$, соответственно, где «ar» представляет собой арил, «alk» представляет собой алкилен, R^1 и R включают в себя -H, алкил, арил, аралкил и гетероциклоалкил.

Термин «гидроксиалкил» относится к группе алкила, замещенной одной -OH.

Термин «галогеналкил» относится к группе алкила, замещенной одним галогеном.

Термин «циано» относится к -CN.

Термин «нитро» относится к -NO_2 .

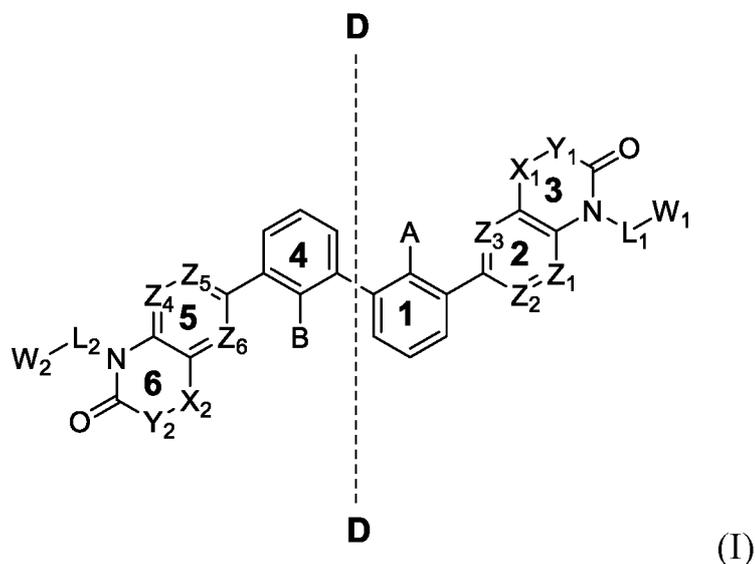
Термин «ацилалкил» относится к алкил- C(O)-alk- , где «alk» представляет собой алкилен.

Термин «аминокарбоксамидоалкил» относится к группе $\text{NR}_2\text{-C(O)-N(R)-alk-}$, где R представляет собой группу алкила или H, а «alk» представляет собой группу алкилена. «Низший аминокарбоксамидоалкил» относится к таким группам, где «alk» представляет собой низший алкилен.

Термин «гетероарилалкил» относится к группе алкилена, замещенной группой гетероарила.

II. Соединения, препятствующие активности PD-L1

Один аспект настоящей заявки относится к соединениям, препятствующим активности PD-L1. В некоторых вариантах реализации соединения имеет общую структуру, показанную в формуле (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где

каждый из A и B независимо выбран из галогена, циано, $-N_3$, алкила и замещенного алкила, амина, алкиламина, алкокси;

Z_1 представляет собой $-CR^1=$ или $-N=$;

Z_2 представляет собой $-CR^2=$;

Z_3 представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

Z_4 представляет собой $-CR^4=$ или $-N=$;

Z_5 представляет собой $-CR^5=$;

Z_6 представляет собой $-CR^6=$ или $-N=$;

каждый из R^1 и R^4 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^3 и R^6 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

Y_1 и Y_2 независимо представляют собой $-C(R^7)(R^8)-$, $-CR^9=$, $-NR^{10}-$, $-O-$ или $-S-$;

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой $-C(R^{11})(R^{12})-$, $-N=$, $-NR^{13}-$, $-S-$ или $-O-$;

каждый из R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^{10} и R^{13} независимо представляет собой $-H$, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкенил, алкинил, арил, алкиламин, алкокси;

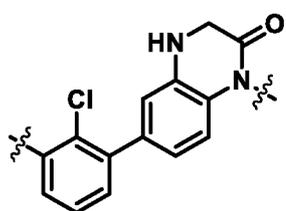
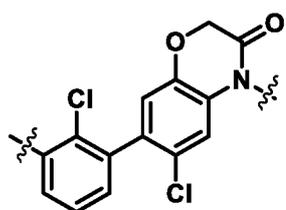
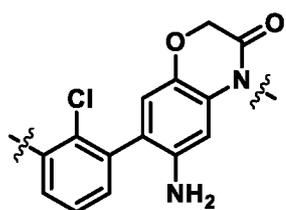
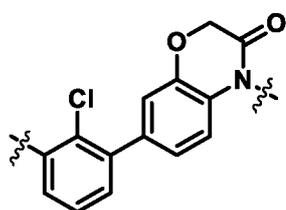
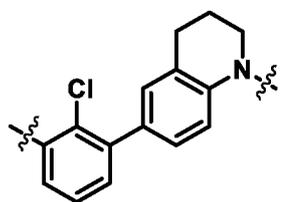
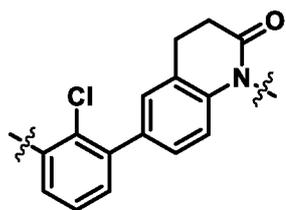
каждый из L_1 и L_2 представляет собой алкил, замещенный алкил или цепь гетероатома, содержащую m атомов между Кольцом 3 и W_1 , и Кольцом 6 и W_2 , причем $m = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ или 6; если m равняется 0, то W_1 или W_2 непосредственно связан с соответствующим азотом в кольце 3 или кольце 6, соответственно;

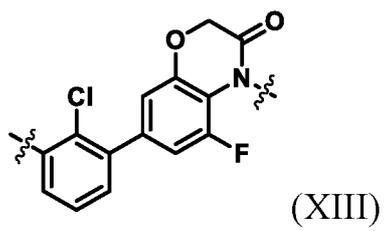
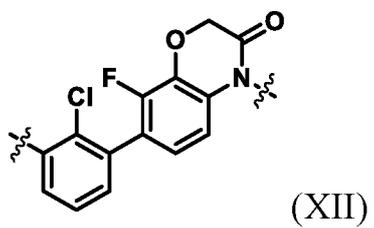
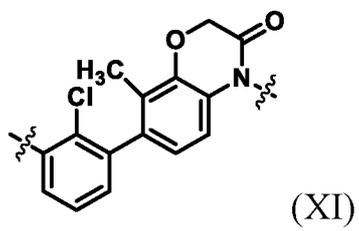
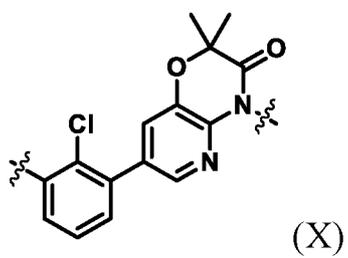
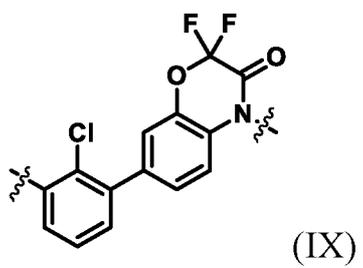
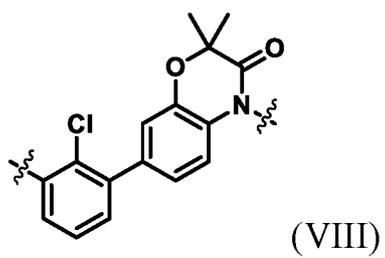
каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой водород, пятичленное гетероциклическое кольцо или замещенное пятичленное гетероциклическое кольцо, шестичленное гетероциклическое кольцо или замещенное шестичленное гетероциклическое кольцо, карбоксилалкильную группу или замещенную карбоксилалкильную группу, цианоалкильную группу или замещенную цианоалкильную группу, аминоалкильную группу или замещенную аминоалкильную группу, гидроксилалкильную группу или замещенную гидроксилалкильную группу, аминокислоту, сложный эфир аминокислоты, амид аминокислоты, не встречающуюся в природе аминокислоту, сложный эфир не встречающейся в природе аминокислоты или амид не встречающейся в природе аминокислоты.

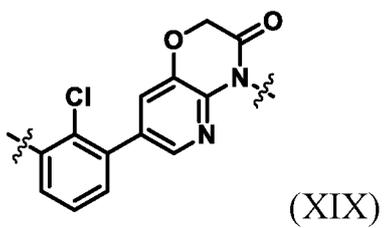
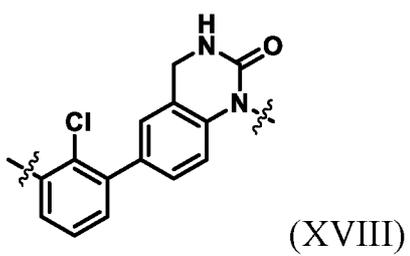
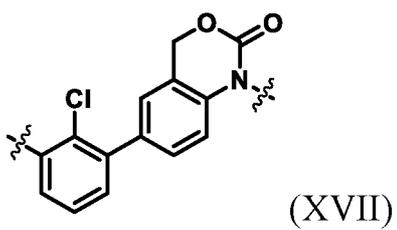
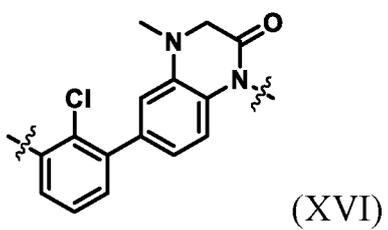
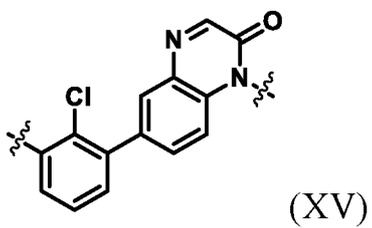
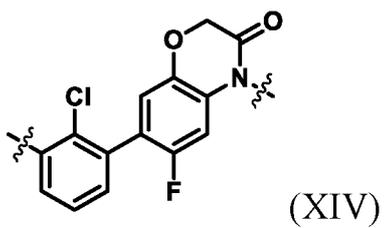
Соединения формулы (I) могут быть симметричными (т.е. левая часть формулы (I) является зеркальным отражением правой части формулы (I)) или асимметричными (т.е. левая часть формулы (I) отличается от правой части формулы (I)) относительно оси DD.

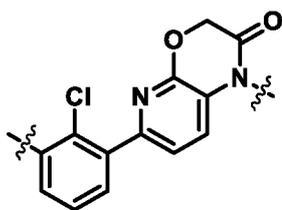
Предпочтительные структуры ядра

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) содержит структуру ядра, выбранную из группы, состоящей из формул (II)-(XXIII):

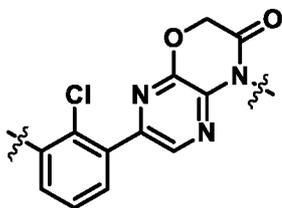




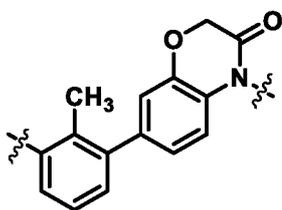




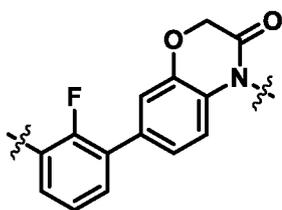
(XX)



(XXI)

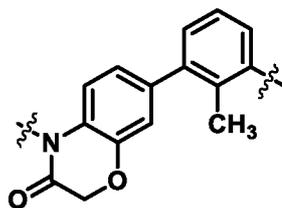


(XXII)

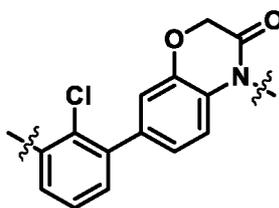


(XXIII)

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) содержит структуры ядра:



и



В некоторых вариантах реализации каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из $-\text{CH}_2-$,

$(\text{CH}_2)_2-$ и $-(\text{CH}_2)_3-$.

В некоторых вариантах реализации каждый из L_1 и L_2 независимо выбран из

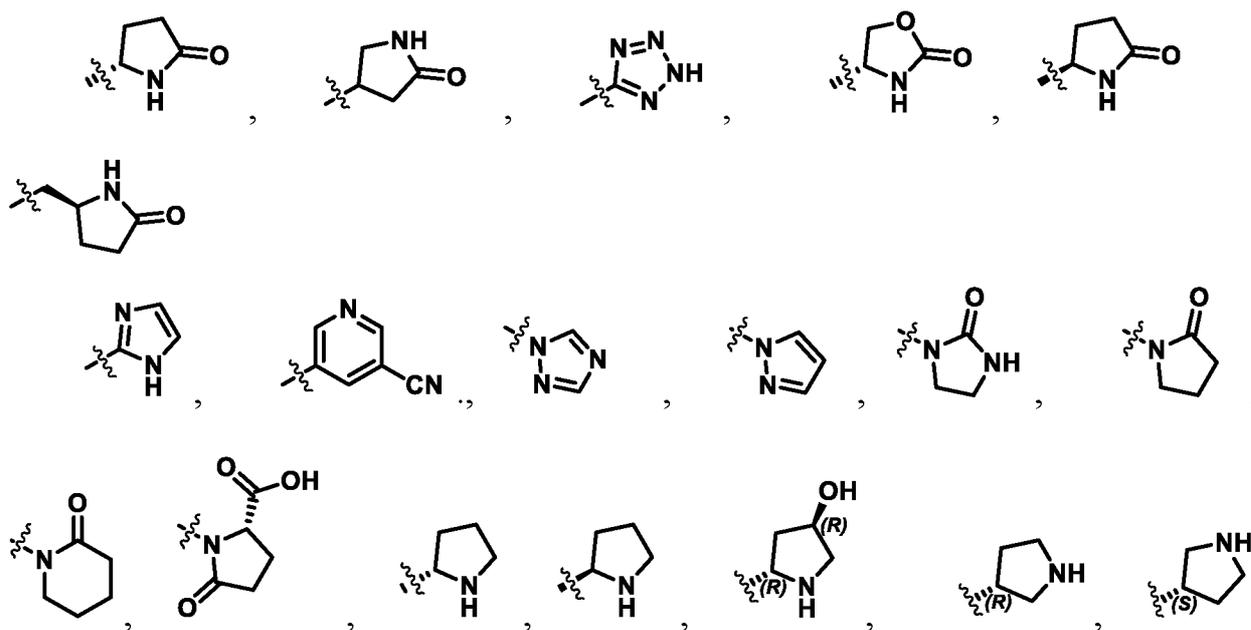
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

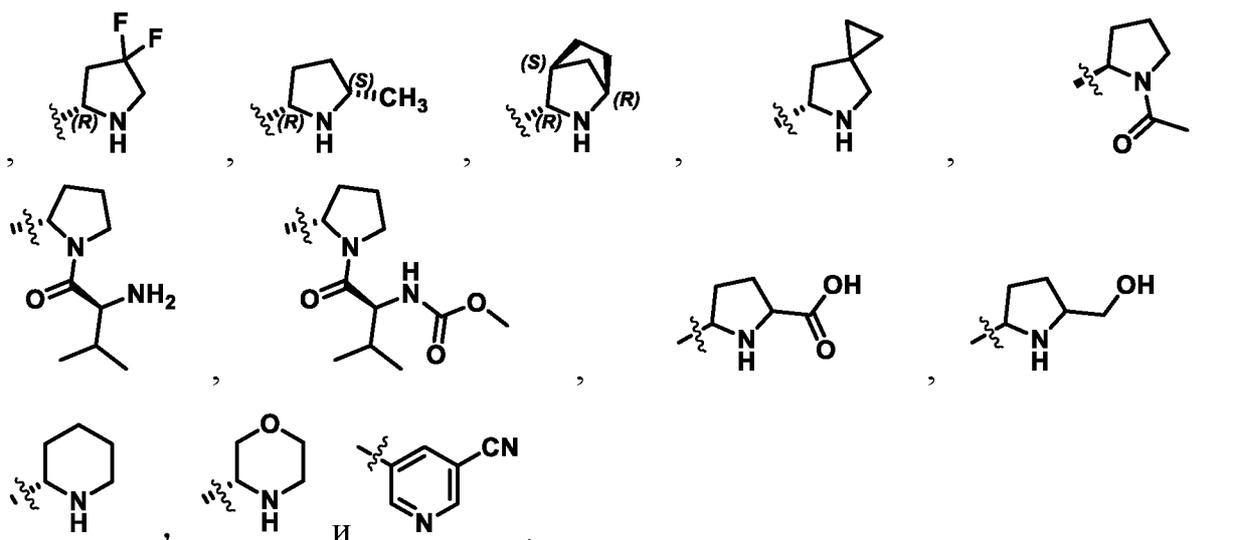
Боковые цепи типа I

В некоторых вариантах реализации каждый W_1 и/или W_2 независимо представляет собой боковую цепь типа I. Термин «боковая цепь типа I», используемый в настоящем документе, относится к структуре, которая содержит (1) пятичленное гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве атома кольца, или замещенное пятичленное гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве атома кольца, или (2) шестичленное гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве атома кольца, или замещенное шестичленное гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве атома кольца, где линкер L_1 или L_2 связан непосредственно с атомом кольца в пятичленном или шестичленном гетероциклическом кольце.

В некоторых вариантах реализации каждый W_1 и/или W_2 независимо представляет собой гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации каждый W_1 и/или W_2 независимо представляет собой пятичленное гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве атома кольца. В некоторых вариантах реализации каждый W_1 и/или W_2 независимо представляет собой шестичленное гетероциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере один атом азота в качестве атома кольца.

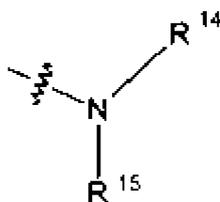
В некоторых вариантах реализации каждый W_1 и/или W_2 независимо выбран из группы боковых цепей типа I, перечисленных ниже:



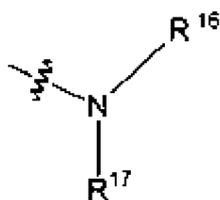


Боковые цепи типа 2

В некоторых вариантах реализации каждый W_1 и/или W_2 независимо представляет собой боковую цепь типа II. Термин «боковая цепь типа II», используемый в настоящем документе, относится к структуре W_1 , имеющей общую формулу:



, и структуре W_2 , имеющей общую формулу:

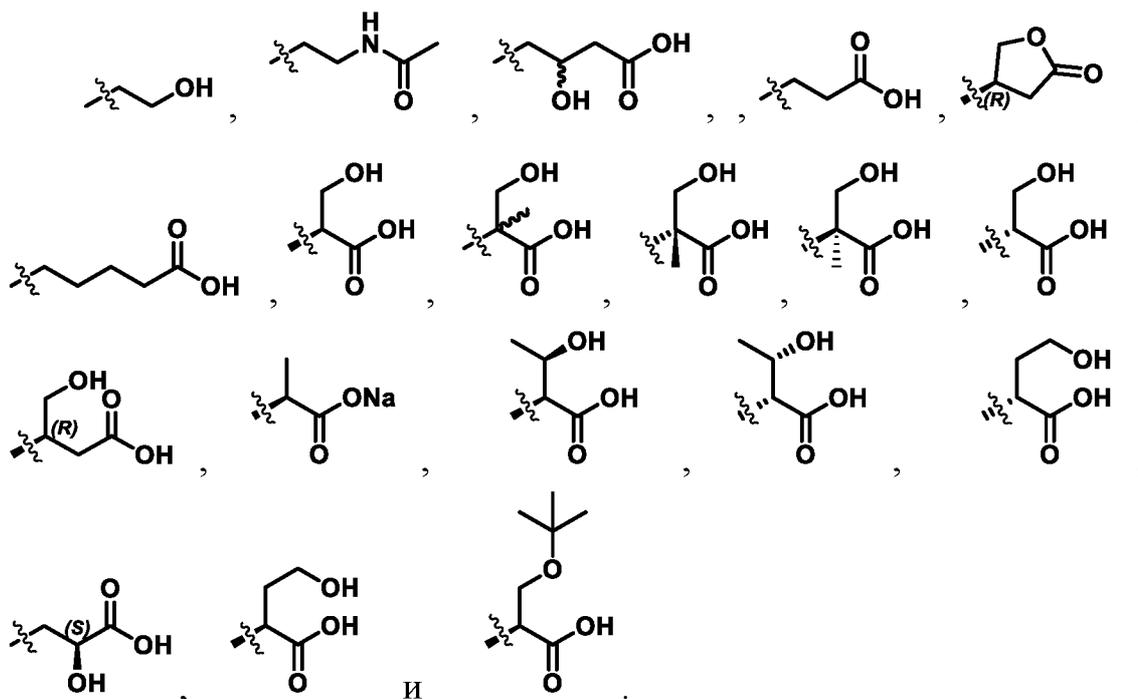


где каждый из R^{14} и R^{16} независимо представляет собой –H, алкил, замещенный алкил, гидроксиалкил или замещенный гидроксиалкил, гидроксикарбоксильную кислоту или ее соль или сложный эфир, замещенную гидроксикарбоксильную кислоту или ее соль или сложный эфир, карбоксильную кислоту или ее соль или сложный эфир, или алкиловый эфир, замещенную карбоксильную кислоту или ее соль или сложный эфир, или алкиловый эфир, карбоамид или лактон; и

где каждый R^{15} и R^{17} независимо представляет собой –H, алкил или замещенный алкил.

В некоторых вариантах реализации R^{14} и/или R^{16} имеют общую формулу $-L_3-C(O)-Q_2R^{18}$, где L_3 представляет собой алкил, замещенный алкил, алкиламино или алкил-амино-алкил, Q_2 представляет собой $-O-$ или $-CH_2-$, а R^{18} представляет собой $-H$, алкил или замещенный алкил.

В некоторых вариантах реализации R^{14} и/или R^{16} независимо выбраны из группы, состоящей из



В некоторых вариантах реализации каждый W_1 или W_2 независимо представляет собой аминокислоту.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 или W_2 представляет собой L-серин.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 или W_2 представляет собой простой эфир L-серина.

В некоторых вариантах реализации обе боковые цепи W_1 и W_2 представляют собой L-серин.

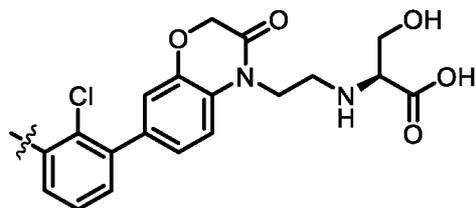
В некоторых вариантах реализации обе боковые цепи W_1 и W_2 представляют собой простые эфиры L-серина.

Другие боковые цепи

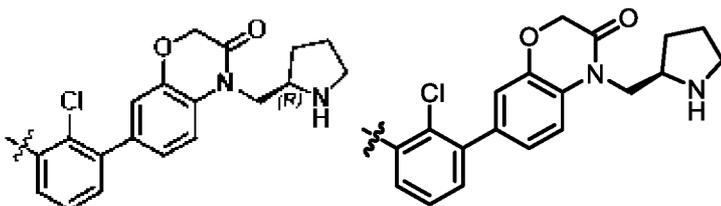
В некоторых вариантах реализации каждый W_1 или W_2 независимо представляет собой $-C(O)-ONa$, $-CN$, $-CH_2OH$ или $-CH_2NH_2$.

Пример соединения

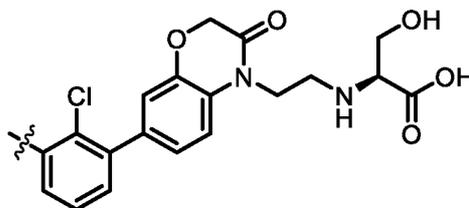
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) содержит структуру ядра



В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) содержит структуру ядра



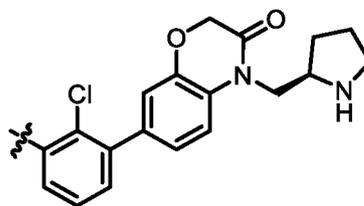
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) состоит из



двух идентичных структур ядра

, связанных между собой.

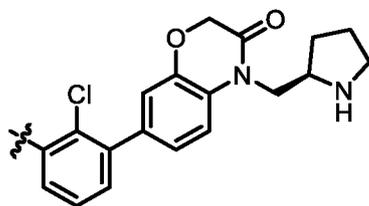
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) состоит из



двух идентичных структур ядра

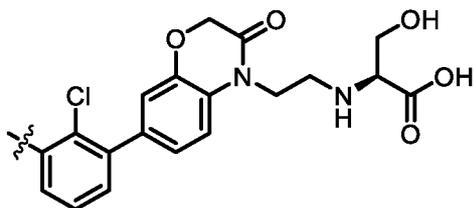
, связанных между собой.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) состоит из



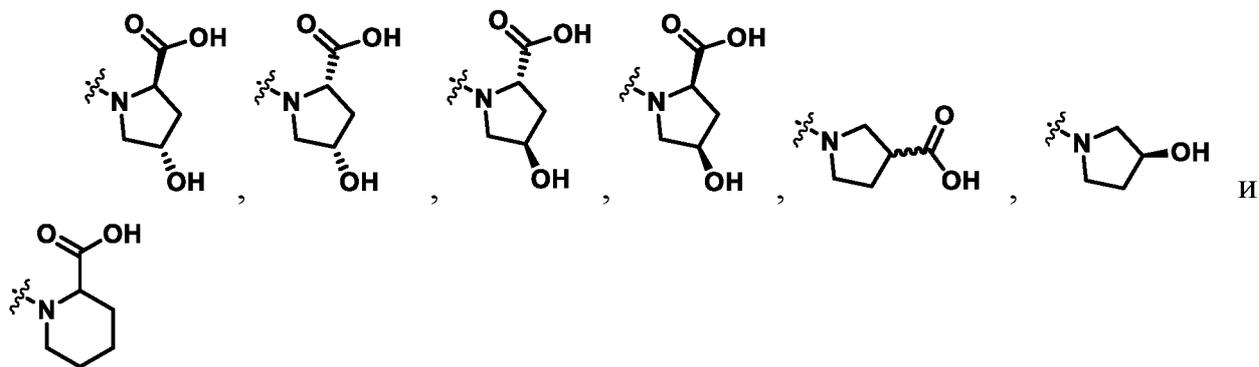
структуры ядра

и структуры ядра

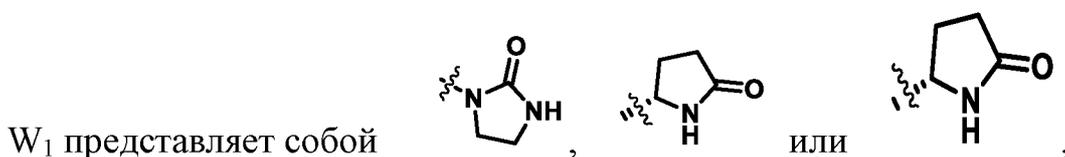


, которые связаны между собой.

В некоторых вариантах реализации боковые цепи W_1 и/или W_2 независимо выбраны из группы, состоящей из:

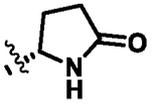


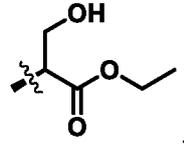
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) содержит только одну боковую цепь, где:

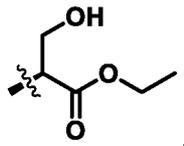


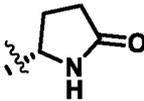
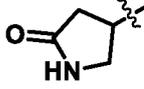
W_2 представляет собой H, а L_2 отсутствует (т. е. $m = 0$). Иными словами, в атоме азота в кольце б боковая цепь отсутствует. Еще в одном варианте реализации L_1 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

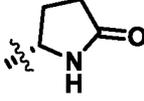
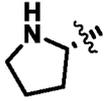
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) содержит боковые цепи, которые являются асимметричными по оси DD.

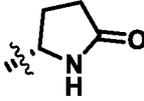
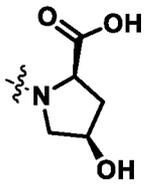
В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой , а W_2 выбран из боковых цепей типа I и типа II. Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

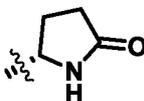
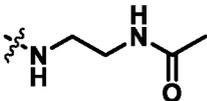
В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой , а W_2 выбран из боковых цепей типа I и типа II. Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

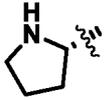
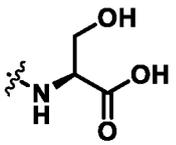
В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой , а W_2 выбран из боковых цепей типа I и типа II. Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

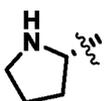
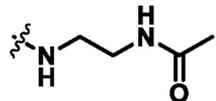
В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой . Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой . Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

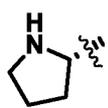
В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой . Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой , а боковая цепь W_2 представляет собой . Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

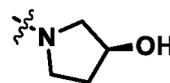
В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой , а боковая цепь W_2 представляет собой . Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой , а боковая цепь W_2 представляет собой . Еще в одном варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой



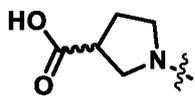
, а боковая цепь W_2 представляет собой



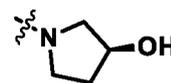
. Еще в одном

варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой



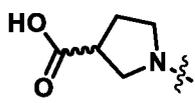
, а боковая цепь W_2 представляет собой



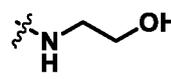
. Еще в одном

варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой



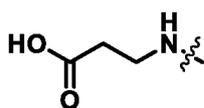
, а боковая цепь W_2 представляет собой



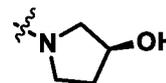
. Еще в одном

варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

В некоторых вариантах реализации боковая цепь W_1 представляет собой



, а боковая цепь W_2 представляет собой



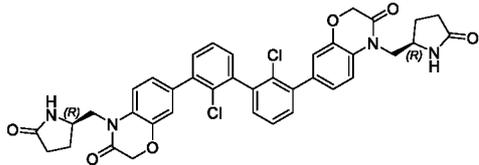
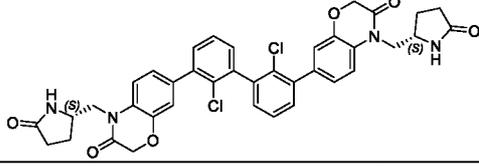
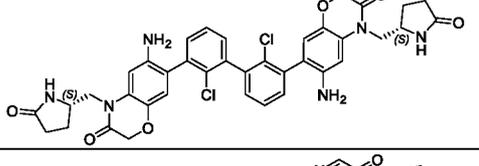
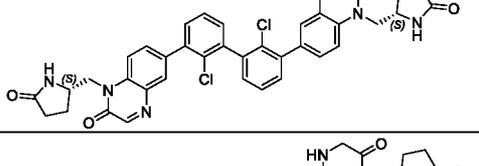
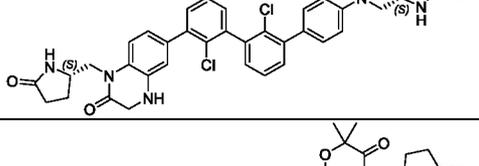
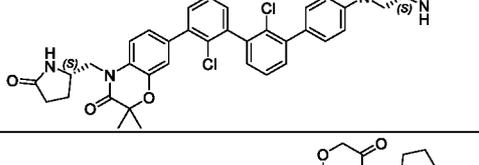
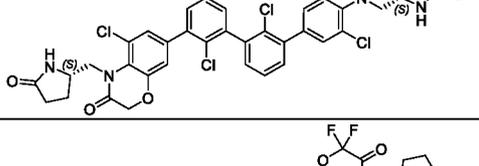
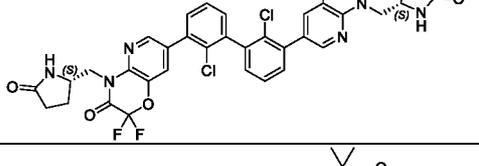
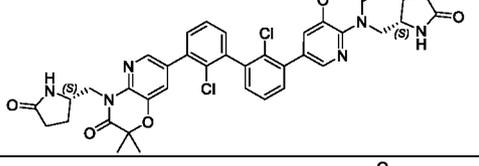
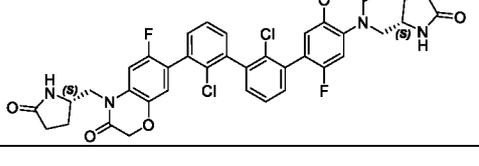
. Еще в одном

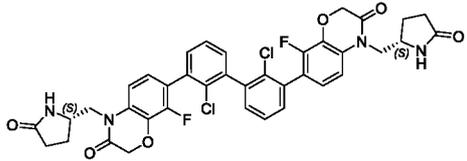
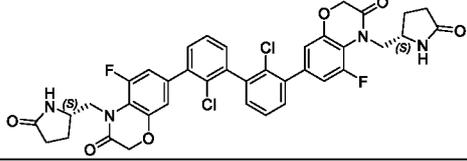
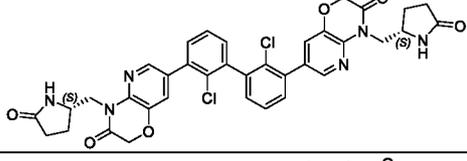
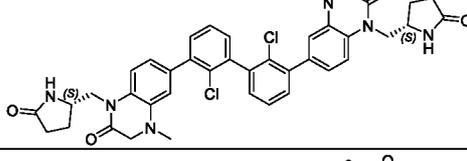
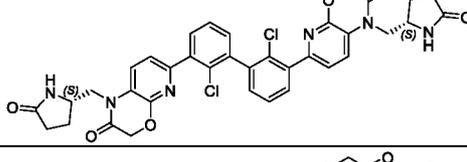
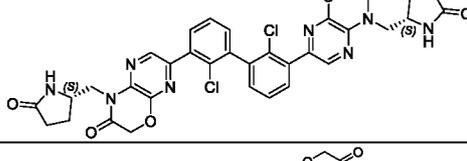
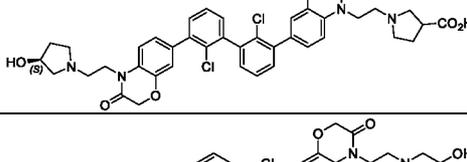
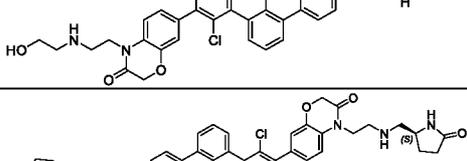
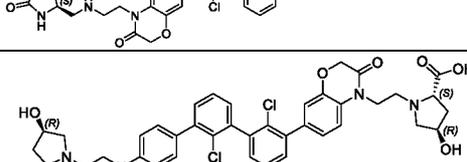
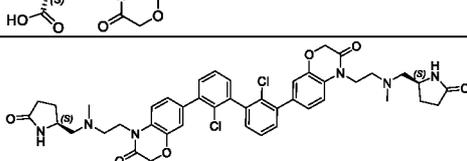
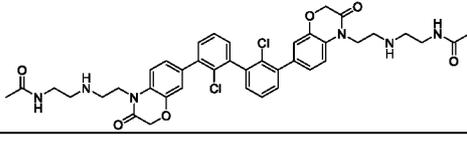
варианте реализации каждый из L_1 и L_2 представляет собой C_1 - C_3 алкил.

Некоторые варианты реализации соединений, раскрытые в настоящем документе, без ограничений перечислены в Таблице 1 (или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер):

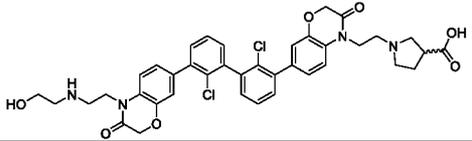
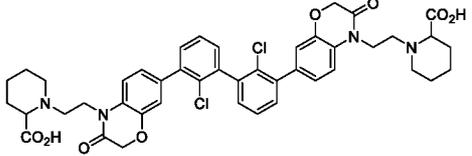
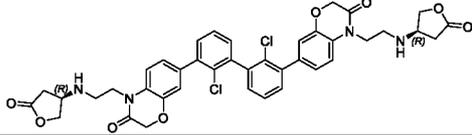
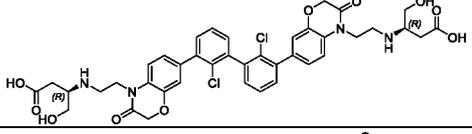
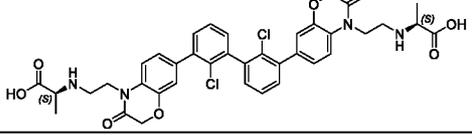
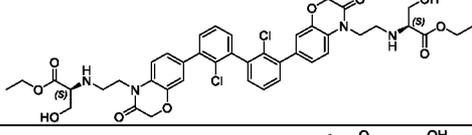
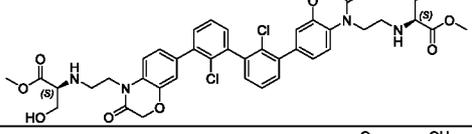
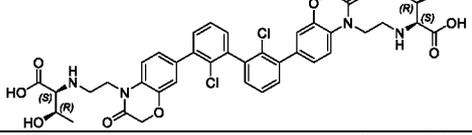
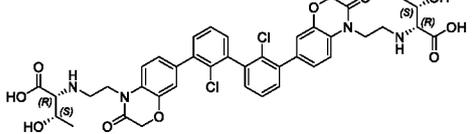
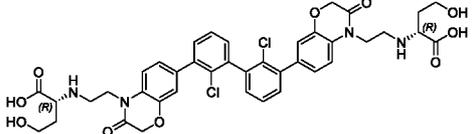
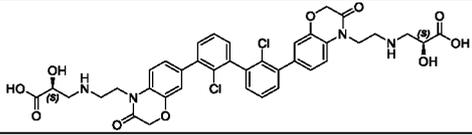
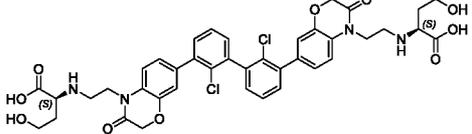
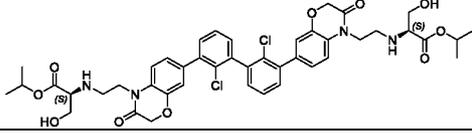
ТАБЛИЦА 1

Соединение №	Структура	$[M+H]^+$
281		707,43
303		679,45

448		711,47
338		711,50
354		741,50
361		705,52
363		709,44
372		767,40
376		779,41
381		785,12
382		769,55
388		747,10

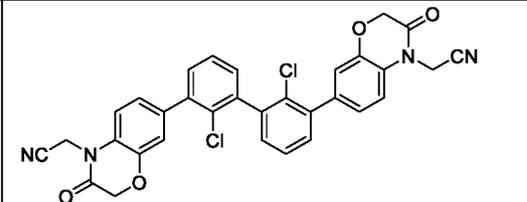
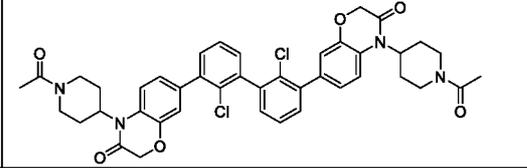
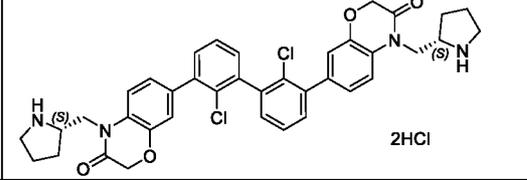
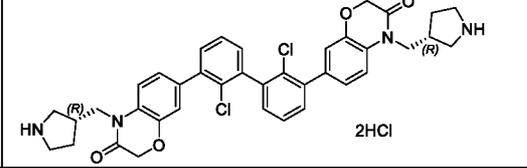
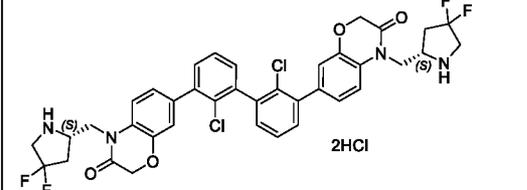
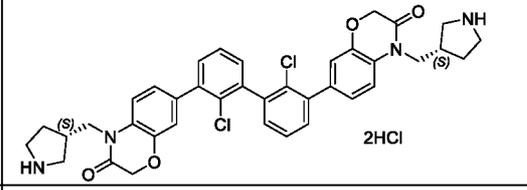
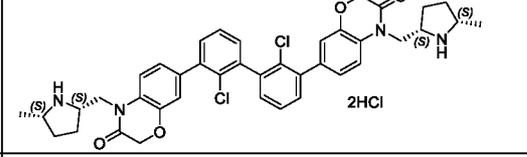
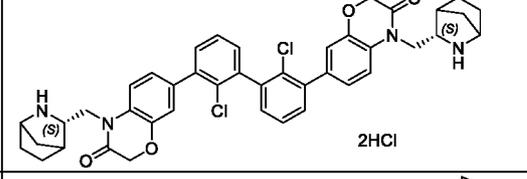
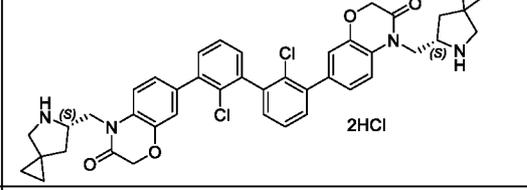
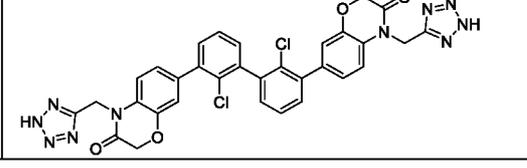
395		747,11
396		747,15
401		713,16
402		737,52
457		713,48
466		715,15
481		771,50
445		691,2
449		797,3
454		831,45
460		825,3
461		773,55

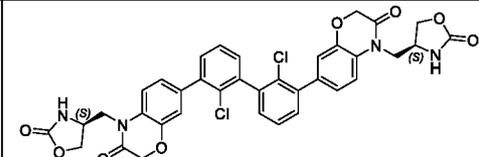
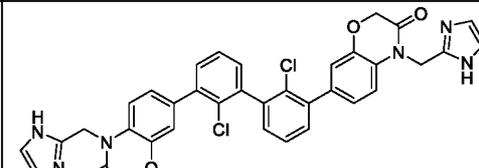
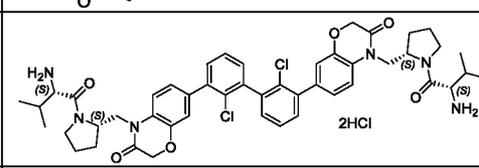
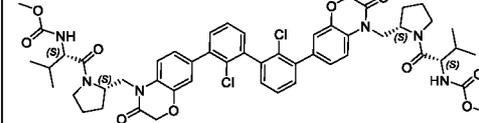
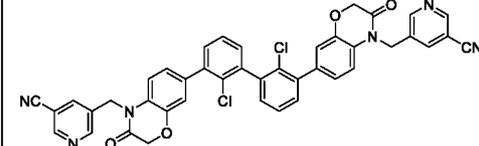
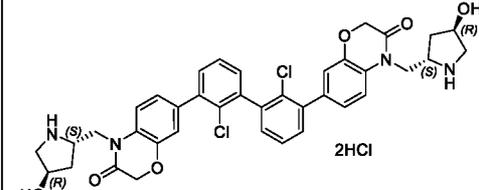
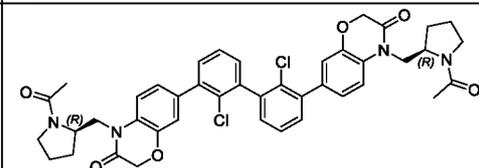
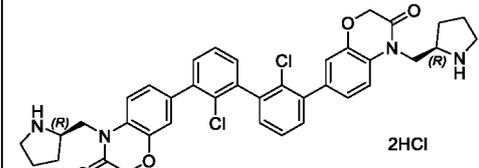
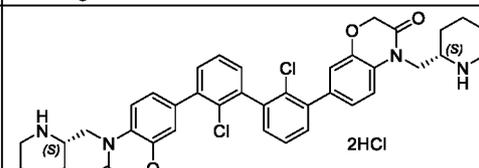
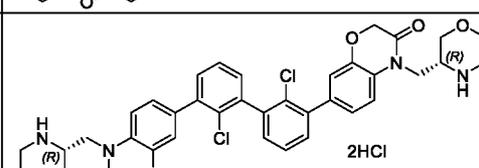
465		779,25
468		747,2
469		799,2
470		807,25
471		719,52
475		807,41
476		743,2
478		831,2
482		831,50
483		779,25
484		831,45
490		803,51
491		745,2

493		745,2
513		827,50
527		771,48
528		807,45
536		747,41
537		835,51
541		807,49
545		807,21
551		807,21
552		807,21
553		779,40
560		807,21
566		863,77

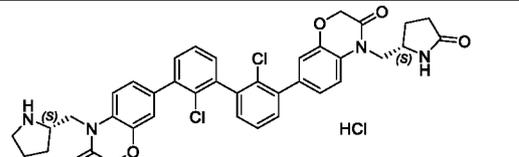
570		833,20
571		891,31
573		827,18
588		807,21
479		747,46
480		775,50
563		807,43
550		807,43
554		815,33
589		871,50
561		815,16
557		815,16

586		795,35
585		739,50
514		791,58
373		711,47
374		707,43
375		705,42
378		605,50
384		741,50
386		633,37
427		777,45
394		739,50

397		595,40
408		767,56
411		683,2
503		683,2
530		755,2
531		683,2
535		711,2
539		735,2
540		735,2
412		681,41

413		715,42
415		677,43
459		881,4
422		997,4
430		749,44
472		715,2
567		767,2
529		683,49
558		711,43
559		715,39

538		603,15
429		614,41
385		629,44
533		731,21
516		728,23
515		713,22
542		648,12
488		771,19
489		742,21
492		727,20
450		711,51

517		697,47
-----	--	--------

В настоящей заявке также предусмотрены изотопно замещенные соединения по изобретению. «Изотопно замещенное» соединение – это соединение, согласно заявке, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим такое же атомарное число, но другую атомную массу или массовое число, например, другую атомную массу или массовое число, отличающуюся/отличающееся от атомной массы или массового числа, которая/которое обычно существует в природе (т.е. естественного происхождения). Следует понимать, что «радиоизотопно-меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радиоактивный изотоп (например, радионуклид).

III. Варианты применения соединения формулы (I)

Другой аспект настоящей заявки относится к применению соединений формулы (I). Соединения формулы (I) препятствуют взаимодействию между PD-L1 и PD-1, а следовательно, пригодны для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью PD-1, и заболеваний и расстройств, связанных с активностью PD-L1.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) способствуют образованию димеров PD-L1, а следовательно, ингибируют взаимодействие между PD-L1 и PD-1. В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры пригодны для введения с лечебной целью для усиления, стимуляции и/или укрепления иммунитета при раке, хронической инфекции или сепсисе, в том числе для усиления реакции на вакцинацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения представлен способ ингибирования межбелкового взаимодействия PD-1/PD-L1. Способ включает введение индивидууму или пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Соединения формулы (I) могут применяться отдельно, в комбинации с другими агентами или терапиями, или в качестве

адьюванта или неоадьюванта для лечения заболеваний или расстройств, в том числе рака или инфекционных заболеваний. Любое из соединений по изобретению, в том числе по любому варианту его реализации, может применяться для применений, описанных в настоящем документе.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют межбелковое взаимодействие PD-1/PD-L1, обеспечивая блокаду пути PD-1. Блокада PD-1 может усилить иммунную реакцию на раковые клетки и инфекционные заболевания у млекопитающих, в том числе у людей. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения представлено лечение индивидуума или пациента *in vivo* с помощью применения соединения любой из формул, представленных в настоящем документе, или его соли или стереоизомера, чтобы обеспечивать ингибирование роста раковых клеток. Соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, или соединение, представленное в любом пункте формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соль или стереоизомер, может применяться для ингибирования роста раковых опухолей. В качестве альтернативы, соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, или соединение, представленное в любом пункте формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соль или стереоизомер, может применяться в комбинации с другими средствами или стандартными терапиями рака, как описано ниже. В одном варианте реализации настоящего изобретения представлен способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает введение опухолевых клеток в контакт *in vitro* с соединением любой из формул, описанных в настоящем документе, или соединением, представленным в любом пункте формулы изобретения и описанным в настоящем документе, или его солью или стереоизомером. В другом варианте реализации настоящего изобретения представлен способ ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума или пациента. Способ включает введение нуждающемуся индивидууму или пациенту терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, или соединением, представленным в любом пункте формулы изобретения и описанным в настоящем документе, или его солью или стереоизомером.

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения рака. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически

эффективного количества любой из формул, описанных в настоящем документе, соединения, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе, или его соли. Примеры видов рака включают в себя те формы рака, рост которых может быть ингибирован с помощью соединений по изобретению, и те формы рака, которые обычно реагируют на иммунотерапию.

Примеры форм рака, которые могут подлежать лечению соединениями по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечной железы, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, хронические или острые формы лейкоза, в том числе острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почек или уретры, карциному почечной лоханки, неоплазму центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль оси позвоночника, глиому стволовой части мозга, эозинофильную аденому, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, формы рака, вызванные окружающей средой, в том числе те, которые индуцированы асбестом, и комбинации указанных форм рака. Соединения по настоящему изобретению также пригодны для лечения метастатических форм рака, в частности, метастатических форм рака, которые экспрессируют PD-L1.

В некоторых вариантах реализации формы рака, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя меланому (например, метастатическую злокачественную меланому, меланому кожи), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, гормонорезистентную аденокарциному

предстательной железы), рак молочной железы (например, инвазивная карцинома молочной железы), рак толстой кишки, рак легких (например, немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), плоскоклеточный рак головы и шеи (например, плоскоклеточная карцинома головы и шеи), рак уротелия (например, рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC)) и формы рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-high).

Кроме того, изобретение предполагает рефракторные или рецидивирующие злокачественные опухоли, рост которых может быть ингибирован с помощью соединений по изобретению.

В некоторых вариантах реализации формы рака, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндотелия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические формы рака (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (в том числе рефракторная или рецидивирующая NHL и рецидивная фолликулярная), лимфома Ходжкина или множественная миелома) и комбинации указанных форм рака.

В некоторых вариантах реализации формы рака, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, холангиокарциному, рак желчных протоков, рак желчевыводящей системы, трижды негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легких, лейомиосаркому, гепатоклеточную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофибромому, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, рак желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли, волосатоклеточный лейкоз, рак

кишечника, рак инсулярных клеток, рак полости рта, рак ротоглотки, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак носовой полости, офтальмологический рак, офтальмологическую меланому, рак малого таза, рак прямой кишки, почечноклеточный рак, рак слюнной железы, рак придаточной пазухи, рак спинного мозга, рак языка, тубулярную карциному, рак уретры и мочеточниковый рак.

В некоторых вариантах реализации заболевания и предписания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, формы гематологического рака, саркомы, формы рака легких, формы рака желудочно-кишечного тракта, формы мочеполового тракта, формы рака печени, формы рака кости, формы рака нервной системы, формы гинекологического рака и формы рака кожи.

Примеры форм гематологического рака включают в себя лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (в том числе рефракторная или рецидивирующая NHL и рецидивная фолликулярная), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), миелодиспластический синдром (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (T-ALL) и множественная миелома (MM).

Примеры сарком включают в себя хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому и тератому.

Примеры форм рака легких включают в себя немелкоклеточный рак легких (NSCLC) (например, плоскоклеточный NSCLC), мелкоклеточный рак легких, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиолярную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры форм рака желудочно-кишечного тракта включают в себя формы рака пищевода (карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому, аденокарциному), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофибромому, фибромому), толстого кишечника (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак (например, колоректальную аденокарциному).

Примеры форм рака мочеполового тракта включают в себя рак почек (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, карциному интерстициальных клеток, фибромому, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой урологический рак (например, папиллярную карциному почки, опухоль половых клеток яичек, хромофобную почечно-клеточную карциному, светлоклеточную почечно-клеточную карциному или аденокарциному предстательной железы).

Примеры форм рака печени включают в себя гепатому (гепатоклеточную карциному), холангиокарциному, гепатобластоми, ангиосаркому, гепатоклеточную аденому и гемангиому.

Примеры форм рака кости включают в себя, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевую экзостозная болезнь), доброкачественную хондрому, хондробластоми, хондромиксофибромому, остеодную остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры форм рака нервной системы включают в себя формы рака черепа (остеому, гемангиому, грануломи, ксантому, деформирующий остит),

оболочек головного мозга (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофибромому, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта–Дюкло.

Примеры гинекологических форм рака включают в себя формы рака уретры (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую цервикальную дисплазию), яичников (карциному яичников (сывороточную цистаденокарциному, сывороточную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеклоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраперитонеальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых трубок (карциному).

Примеры форм рака кожи включают в себя меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному (например, плоскоклеточную карциному кожи), саркому Капоши, диспластический невус, липому, ангиому, дерматофибромому и келоиды. В некоторых вариантах реализации заболевания и предписания, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, болезнь серповидного изменения эритроцитов (например, серповидноклеточную анемию), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Блокада пути PD-1 с помощью соединений по настоящему изобретению также может применяться для лечения таких инфекций, как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитные инфекции. В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения инфекций. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества любой из формул, описанных в настоящем документе, соединения, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе,

его соли. Примеры вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, вирус гриппа, вирусы гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, коронавирусы, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола и вирус кори. В некоторых вариантах реализации вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают в себя, но без ограничения, вирус гепатита (А, В или С), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барр), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC, вирус туберкулеза и арбовирусного энцефалита.

В настоящем изобретении представлен способ лечения бактериальных инфекций. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул, описанных в настоящем документе, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по изобретению, включают в себя хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протеи, серрацины, синегнойные палочки, легионеллы, дифтерию, сальмонеллы, палочковидные бактерии, холеру, tetanus, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

В настоящем изобретении представлен способ лечения грибковых инфекций. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул, описанных в настоящем документе, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных грибковых бактерий, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по изобретению, включают в

себя *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. д.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Flistoplasma capsulatum*.

В настоящем изобретении представлен способ лечения паразитных инфекций. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул, описанных в настоящем документе, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, которые можно лечить способами по изобретению, включают в себя *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения воспаления. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул, описанных в настоящем документе, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе, или его соли.

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения аутоиммунного заболевания. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любой из формул, описанных в настоящем документе, представленного в любом пункте формулы изобретения и описанного в настоящем документе, или его соли.

Считается, что соединения формулы (I) или любые варианты его реализации могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и обнадеживающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и всасываемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств известно специалисту в данной области техники, например, определение цитотоксичности клеток или ингибирования определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

В некоторых вариантах реализации соединения, согласно заявке, пригодны для профилактики или снижения риска развития любых заболеваний, упомянутых в настоящем документе; например, для профилактики или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к этому заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или у которого еще не наблюдается патология или симптоматика этого заболевания.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения представлен способ усиления, стимуляции и/или повышения иммунной реакции у пациента. Способ включает введение нуждающемуся пациенту терапевтически эффективного количества любой из формул, описанных в настоящем документе, соединения или композиции, представленного/представленной в любом пункте формулы изобретения и описанного/описанной в настоящем документе, или его соли.

Комбинированные терапии

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одной или более других терапий для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить комбинированными терапиями, включают в себя описанные в настоящем документе.

Примеры форм рака включают в себя солидные и несоллидные опухоли, такие как опухоли жидких тканей, рак крови. Примеры инфекций включают в себя вирусные, бактериальные, грибковые или паразитные инфекции. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть скомбинированы с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF-PR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфоорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGFotR, PDGi'PR, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, а также множественная или селективная), CSF1R, KIT, FLK-1I, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, I RKA, TRKB, TRKC, TAM-киназы (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/FH2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению могут быть

скомбинированы с одним или более ингибиторами следующих ингибиторов для лечения рака или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые могут быть скомбинированы с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака и инфекций, включают в себя ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, пемигатиниб (INCY54828), INCB62079), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб и итацитиниб (INCB39110)), ингибитор IDO (например, эпацадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (например, парсаклисиб (INCB50465) и INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pirm (например, INCB53914), ингибитор EGFR (также известен как Erb-1 или HER-1; например, эрлотиниб, гефитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (например, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, акситиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (например, олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб или нирапариб), ингибитор CSF1R, TAM-рецепторные тирозинкиназы (Tug-3, Axl и Mer), антагонист аденозинового рецептора (например, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (например, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), например, ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы семейства бром- и экстратерминального домена (например, ингибиторы бромдомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибитор аргиназы (INCB001158), ингибитор PARP (такой как рукапариб или олапариб), ситраватиниб, комбинация ингибитор B-Raf-ингибитор MEK (такая как энкорафениб плюс биниметиниб, дабрафениб плюс траметиниб или кобиметиниб плюс вемурафениб) и антагонист аденозинового рецептора или их комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению могут быть скомбинированы с агонистом TLR7 (например, имиквимодом).

Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в комбинации с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, опухоль-таргетной терапией, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают в себя лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковой вакциной, моноклональным антителом, биспецифическим или мультиспецифическим антителом, конъюгатом антитело-лекарственное средство, адаптивным переносом Т-клеток, агонистами Toll-подобного рецептора, агонистами STING, агонистами RIG-I, онколитической виротерапией и иммуномодулирующими малыми молекулами, в том числе талидомидом или ингибитором JAK1/2, ингибитором PI3K6 и подобными. Соединения могут вводиться в комбинации с одним или более лекарственными средствами против рака, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают в себя любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан для внутривенного введения, бусульфан для перорального приема, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрий, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин-дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, фосфат этопозид, этопозид, эксеместан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритутомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, мехлорэтамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрекседа динатрий,

пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урамустин, валрубацин, винбластин, винкрестин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Другое(-ие) противораковое(-ые) средство(-а) включает(-ют) в себя терапию антителами, такую как трастузумаб (герцептин), антителами к костимулирующим молекулам, такими как CTLA-4 (например, ипилимумаб), 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб), антителами к PD-1 и PD-L1, или антителами к цитокинам (IL-10, TGF- β и т.д.). Примеры антител к PD-1 и/или PD-L1, которые могут быть скомбинированы с соединениями по настоящему изобретению для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитные инфекции, включают в себя, но без ограничения, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и SHR-1210.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с одной или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции.

Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают в себя ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, такие как CBL- β , CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K-дельта, PI3K-гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известен как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах реализации молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4,IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, могут применяться в комбинации с одним или более средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов

TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и TGFR-бета.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD1, антитело к PD-L1 или антитело к CTLA-4.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известен как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 или AMP-224. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации, антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах реализации, антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелиумаб.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах реализации, антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах реализации, антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело к GITR. В некоторых вариантах реализации антитело к GITR представляет собой TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например, антитело к OX40 или слитый белок OX40. В некоторых вариантах реализации, антитело

к OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах реализации слитый белок OX40 представляет собой MEDI6383.

Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в комбинации с одним или более противовоспалительными средствами, стероидами, иммуносупрессантами или терапевтическими антителами.

Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, соединение, представленное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соли могут быть скомбинированы с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (в том числе рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводорода), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые могут применяться, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, соединение, представленное в любом пункте формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соли могут применяться в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах реализации опухолевые клетки трансдуцированы для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах реализации противоопухолевые вакцины включают в себя белки от вирусов, включенных в рак у человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (KHSV). В некоторых вариантах реализации соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах реализации соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, соединение, представленное в любом пункте формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соли могут быть скомбинированы с иммунизацией дендритными клетками для активации мощных противоопухолевых реакций.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fe-альфа или Fe-гамма рецептор, на опухолевые клетки. Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в комбинации с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунологическую реактивность у хозяина.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения широкого ряда опухолей гематопоезического происхождения.

Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, соединение, представленное в любом пункте формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его соли могут применяться в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунной реакции на патогены, токсины или собственные антигены.

При введении пациенту более одного фармацевтического средства они могут вводиться одновременно, отдельно, последовательно или в комбинации (например, в виде более двух средств).

Состав, лекарственные формы и путь введения

Соединения по настоящему изобретению, при их применении в качестве фармацевтических препаратов, могут вводиться в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем изобретении представлена композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, соединение, представленное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, или любой из вариантов его реализации, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Эти композиции могут быть приготовлены широко известным в области техники способом и могут вводиться широким рядом путей в зависимости от того, назначено ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Может быть предусмотрено местное применение (в том числе трансдермальное, эпидермальное, офтальмическое и к слизистым оболочкам, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), введение пульмонарным способом (например, через ингаляцию или инсуффляцию порошкообразных аэрозолей,

в том числе с помощью небулайзера; интратекально или интраназально), пероральное применение или парентеральное введение. Парентеральное введение включает в себя внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривнутрибрюшинное, внутримышечное или же инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное, введение.

Парентеральное введение может выполняться в форме единичной болюсной дозы или оно может осуществляться, например, с помощью насоса для непрерывной перфузии. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимы или желательны традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

В данной заявке также представлены фармацевтические композиции, которые в качестве активного ингредиента содержат соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически активными носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации композиция пригодна для местного применения. При изготовлении композиций, согласно данной заявке, активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разводят вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, фильтр-пакета, бумаги или другой емкости. Когда вспомогательное вещество выступает в роли разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в роли наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть представлены в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, фильтр-пакетов, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и порошков в стерильной упаковке.

При приготовлении состава активное соединение может быть измельчено для получения соответствующего размера частиц перед его объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является по существу нерастворимым, то оно может быть измельчено до размера частиц менее, чем 200 меш. Если активное соединение является по существу растворимым в воде, размер частиц может быть отрегулирован путем измельчения для получения по существу равномерного распределения в составе, например, приблизительно 40 меш.

Соединения, согласно заявке, могут быть измельчены с помощью известных процедур измельчения, таких как влажное измельчение, для получения размера частиц, подходящего для изготовления таблеток и других типов состава. Мелкоизмельченные (до наночастиц) препараты с соединениями, согласно заявке, могут быть получены способами, известными из уровня техники: см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, арабийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества, консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции, согласно заявке, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, используя процедуры, известные в области техники.

В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации силикатизированная микрокристаллическая целлюлоза содержит приблизительно 98% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой композицию длительного высвобождения, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах реализации моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах реализации гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах реализации полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Poly ox WSR 1105™).

В некоторых вариантах реализации для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах реализации для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в единичной лекарственной форме, при этом каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000

мг (1 г), как правило, от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая доза содержит приблизительно 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая доза содержит приблизительно 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации каждая доза содержит приблизительно 25 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, вычисленное таким образом, чтобы обеспечивать желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую степень чистоты и, по существу, не содержат потенциально вредных загрязнителей (например, по меньшей мере по шкале пригодности для применения в пищевой промышленности, в целом по меньшей мере по аналитической шкале и, более конкретно, по меньшей мере по фармацевтической шкале). В частности, для употребления людьми, композицию, предпочтительно, производят или составляют в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, определенными в соответствующих регуляторных документах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или, по существу, изотоническими, и/или полностью соответствовать стандартам Надлежащей производственной практики от Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение может быть эффективно в широком диапазоне доз и его в целом вводят в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения, как правило, будет определяться врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, в том числе состояния, подлежащего лечению, выбранного пути введения, фактически вводимого соединения, возраста, массы тела и реакции отдельного пациента, степени тяжести симптомов у пациента и так далее.

Терапевтическая доза соединения, согласно заявке, может варьироваться в зависимости от, например, конкретного применения, для которого назначено лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и общего состояния пациента, а также оценки от лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения, согласно заявке, в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе от дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и пути введения. Например, соединения, согласно заявке, могут быть предусмотрены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% по массе соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны дозировки составляют от приблизительно 1 пг/кг до приблизительно 1 г/кг на массу тела в сутки. В некоторых вариантах реализации диапазона дозировки составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг на массу тела в сутки. С большой долей вероятности, дозировка зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества, а также путь ее введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы с кривых доза-эффект, полученных из тест-систем *in vitro* или животной модели.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, главный активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом для формирования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, согласно заявке. При упоминании этих композиций до придания ей лекарственной формы как однородных, активный ингредиент, как правило, распространяется равномерно по всей композиции таким образом, что композиция с уверенностью может быть разделена на единичные лекарственные формы, имеющие одинаковую эффективность, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем эту твердую композицию до придания ей лекарственной формы делят на единичные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от, например, приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента, согласно заявке.

Таблетки или пилюли, согласно заявке, могут быть покрыты или составлены иным образом для получения дозированной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний компонент дозировки, при этом последний представлен в форме наружной оболочки вокруг первого. Указанные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для препятствования распаду в желудке и обеспечения возможности прохождения внутреннего компонента в неизменном состоянии в двенадцатиперстную кишку или для обеспечения замедленного высвобождения. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий может быть использован широкий ряд материалов, при этом такие материалы включают в себя ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции, согласно настоящей заявке, для перорального применения или для введения с помощью инъекции включают в себя водные растворы, сиропы с подходящим ароматизатором, водные или масляные суспензии, а также ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и подобные фармацевтические наполнители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как было описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводят через ротовую или носовую полость для получения местного или системного эффекта. Композиции могут вводиться с помощью небулайзеров с использованием инертных газов. Растворы для введения с помощью небулайзеров могут вдыхаться непосредственно из небулайзера или же небулайзер может быть прикреплен к лицевой маске, тампону или машины для дыхания с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензия или порошкообразные композиции могут вводиться перорально или назально с помощью устройств, доставляющих состав подходящим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах реализации мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции носителя в кремах могут быть основаны на воде в сочетании с глицерином и одним или более других компонентов, например, моностеаратом глицерина, ПЭГ-моностеаратом глицерина и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть получены с использованием изопропилового спирта и воды в подходящей комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации составы для местного применения содержат по меньшей мере приблизительно 0,1 по меньшей мере приблизительно 0,25, по меньшей мере приблизительно 0,5, по меньшей мере приблизительно 1, по меньшей мере приблизительно 2 или по меньшей мере приблизительно 5% по массе соединения, согласно заявке. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в тубики, например, 100 г, которые необязательно сопровождаются инструкциями для предписанного лечения, например, псориаза или другого заболевания кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что именно вводят, от цели введения, например, для профилактики или лечения, состояния пациента, пути введения и тому подобного. При терапевтических применениях композиции могут вводиться пациенту, который уже страдает от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного облегчения симптомов этого заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, которое лечат, а также от оценки лечащего врача в зависимости от таких факторов, как степень тяжести заболевания, возраст, масса тела и общее состояние пациента, и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы посредством традиционных методик стерилизации или стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы в том виде, в котором они представлены, или лиофилизированы, при этом

лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH препаратов с соединением, как правило, будет составлять от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9, и наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых вышеуказанных вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов будет приводить к образованию фармацевтических солей.

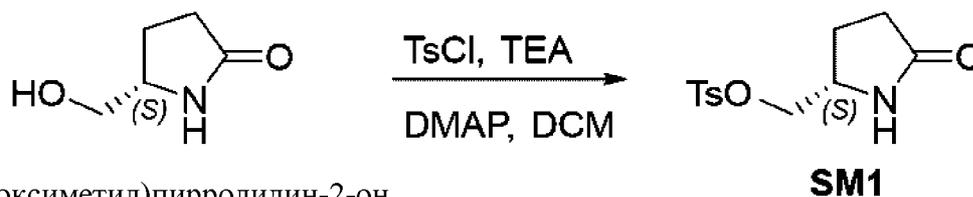
Терапевтическая доза соединения, согласно заявке, может варьироваться в зависимости от, например, конкретного применения, для которого назначено лечение, способа введения соединения, состояния здоровья и общего состояния пациента, а также оценки от лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения, согласно заявке, в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе от дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и пути введения. Например, соединения, согласно заявке, могут быть предусмотрены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% по массе соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны дозировки составляют от приблизительно 1 пг/кг до приблизительно 1 г/кг на массу тела в сутки. В некоторых вариантах реализации диапазона дозировки составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг на массу тела в сутки. С большой долей вероятности, дозировка зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая активность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества, а также путь ее введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы с кривых доза-эффект, полученных из тест-систем *in vitro* или животной модели.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано примерами, которые не следует рассматривать в качестве ограничений. Содержание всех ссылок, патентов и опубликованных заявок на выдачу патента, которые указаны в настоящей заявке, а также на Фигурах и в Таблицах, включены в настоящий документ ссылкой.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

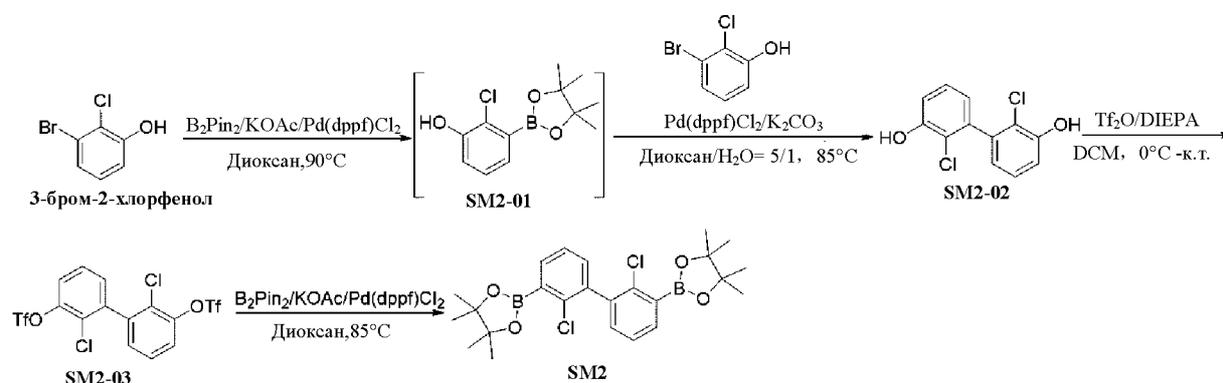
Получение (S)-(5-оксопирролидин-2-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (Промежуточное соединение SM1)



Раствор (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (0,100 г, 0,869 ммоль, 1 экв.), TsCl (0,182 г, 0,954 ммоль, 1,10 экв.), TEA (0,132 г, 1,306 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (0,006 г, 0,049 ммоль, 0,05 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, медленно добавляли 1N HCl (5 мл), экстрагировали с DCM, органическое вещество концентрировали с получением SM1 (0,170 г, 73%).

Пример 2

Получение 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (Промежуточное соединение SM2)



Этап 1 и 2

В колбу объемом 500 мл с круглым дном добавляли 3-бром-2-хлорфенол (12,4 г, 0,060 моль, 1,0 экв.), B₂Pin₂ (16,4 г, 0,065 моль, 1,08 экв.), KOAc (20,5 г, 0,210 моль, 3,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂·DCM (4,1 г, 5,1 ммоль, 0,085 экв.) с последующим добавлением растворителя диоксана (300 мл), конечную смесь заряжали N₂ и перемешивали при температуре 95 °C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, фильтрационный осадок промывали диоксаном (100 мл), фильтрат использовали непосредственно на следующем этапе.

К предыдущему фильтрату добавляли 3-бром-2-хлорфенол (12,0 г, 0,059 моль, 0,99 экв.), K_2CO_3 (24,8 г, 0,180 моль, 3,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (2,1 г, 2,40 ммоль, 0,042 экв.) с последующим добавлением H_2O (80 мл), конечную смесь заряжали N_2 и перемешивали при температуре 85 °С в течение 3,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, фильтрационный осадок промывали EA (300 мл). В фильтрат добавляли соляной раствор (300 мл) и отделяли, водную фазу экстрагировали с EA (100 мл х2), объединенную органическую фазу обесцвечивали с помощью активированного угля при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через подушку целита, фильтрационный осадок промывали EA, объединенную органическую фазу концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали путем рекристаллизации из $DCM/PE=1.5/1$ с получением желаемого продукта (10,1 г, выход: 46%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Этап 3

В перемешанную смесь SM2-02 (10,1 г, 0,039 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл) добавляли DIPEA (19,4 г, 0,151 моль, 3,8 экв.) при температуре 0°C, после растворения SM2-02 далее добавляли Tf_2O (26,8 г, 0,095 моль, 2,4 экв.) при этой температуре, затем осуществляли перемешивание при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Воду (100 мл) добавляли для выделения продукта реакции, затем отделяли, водную фазу экстрагировали с DCM (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали путем рекристаллизации с $EtOH/H_2O=1/1$ с получением желаемого продукта (18,3 г, выход 89%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

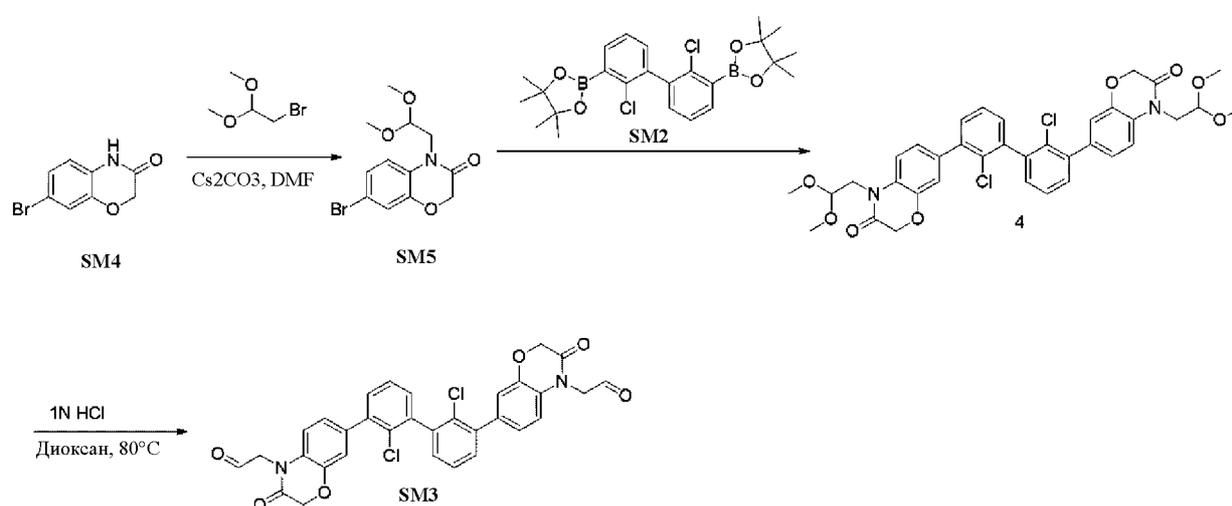
Этап 4

В перемешанный раствор SM2-03 (14,2 г, 0,027 моль, 1,0 экв.) в диоксане (80 мл) добавляли B_2Pin_2 (27,8 г, 0,109 моль, 4,0 экв.), KOAc (16 г, 0,164 моль, 6,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (3,3 г, 4,1 ммоль, 0,15 экв.) при комнатной температуре, затем заряжали N_2 и перемешивали при температуре 85 °С в течение 2 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, в смесь добавляли EA (150 мл) и воду (150 мл), отделяли, водную фазу экстрагировали с EA (100 мл). Объединенную органическую фазу промывали соляным раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат

концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли ЕА (50 мл), затем в раствор медленно добавляли РЕ (300 мл) с образованием суспензии черного цвета. После перемешивания в течение 30 мин фильтровали, а фильтрационный осадок промывали 140 мл (РЕ/ЕА=6/1), фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток подвергали рекристаллизации с EtOH (150 мл) с получением желаемого продукта (9,5 г, выход: 75%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

Пример 3

Получение 2,2'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-оксо-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7,4-диил)диацетальдегида (Промежуточное соединение SM3)



Этап 1

Раствор 7-бром-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (5,00 г, 21,93 ммоль, 1 экв.), диметилацеталля бромацетальдегида (5,55 г, 32,89 ммоль, 1,5 экв.), Cs₂CO₃(14,29 г, 43,86 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (60 мл) перемешивали при температуре 60°C в течение 16 ч, добавляли 180 мл H₂O, экстрагировали ЕА, органический слой собирали и очищали с помощью силикагеля с получением 7-бром-4-(2,2-диметоксиэтил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (5,40 г, 78%).

Этап 2

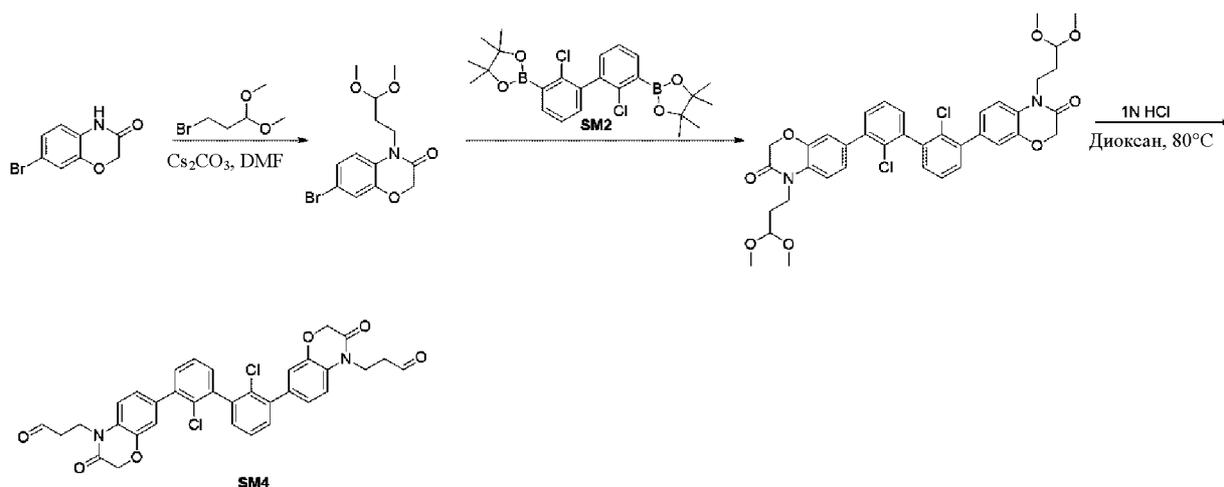
Раствор соединения SM2 (2,50 г, 5,26 ммоль, 1 экв.), 7-бром-4-(2,2-диметоксиэтил)-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-она (3,49 г, 11,04 ммоль, 2,1 экв.), K₂CO₃ (2,90 г, 21,04 ммоль, 4,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,21 г, 0,263 ммоль, 0,05 экв.) в диоксане (40 мл) и H₂O (8 мл) перемешивали при

температуре 80°C в течение 2 ч в условиях N₂, добавляли 30 мл H₂O, экстрагировали EA, органический слой собирали и очищали с помощью силикагеля с получением 7,7'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4-(2,2-диметоксиэтил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она) (3,10 г, 85%)

Этап 3

Раствор 7,7'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4-(2,2-диметоксиэтил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она) (3,10 г, 4,47 ммоль, 1 экв.) 1N HCl водн. / диоксана (15 мл/ 30 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч, добавляли 30 мл H₂O, экстрагировали с помощью EA, органический слой промывали NaHCO₃ и концентрировали с получением названного соединения SM3. (2,91 г, неочищенный продукт).

Получение 3,3'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-7,4-диил))дипропанала (Промежуточное соединение SM4)



Соединение SM4 может быть получено с помощью такой же процедуры, что и для SM3, с использованием 3-бром-1,1-диметоксипропана в качестве реагента.

Пример 4

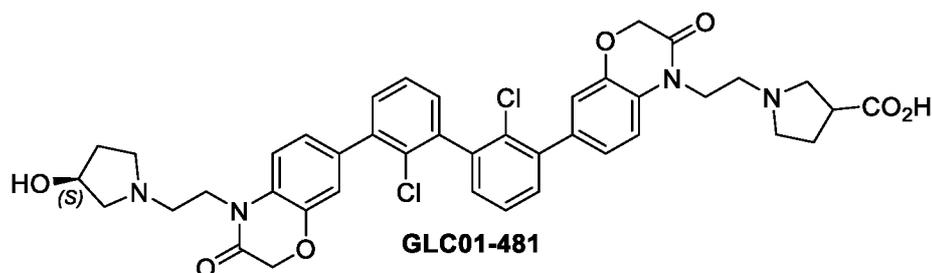
Получение 7,7'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она) (Промежуточное соединение SM5)



Ссылаясь на представленное далее уравнение реакции, SM2 (0,05 г, 0,11 ммоль, 1 экв.), 7-бром-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (0,062 г, 0,27 ммоль, 2,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,008 г, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (0,058 г, 0,42 ммоль, 4 экв.) растворяли в диоксане/H₂O (3 мл, об/об = 5:1). Реакцию проводили при температуре 85°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения добавляли 10 мл воды и 10 мл ЕА для экстракции, а органическую фазу концентрировали и очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC) (DCM/MeOH= элирование 10/1) с получением Соединения SM5, 7,7'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она) (13 мг, выход: 15,6%).

Пример 5 (Получение восстановительного аминирования)

5А. Получение 1-(2-(7-(2,2'-дихлор-3'-(4-(2-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этил)пирролидин-3-карбоновой кислоты

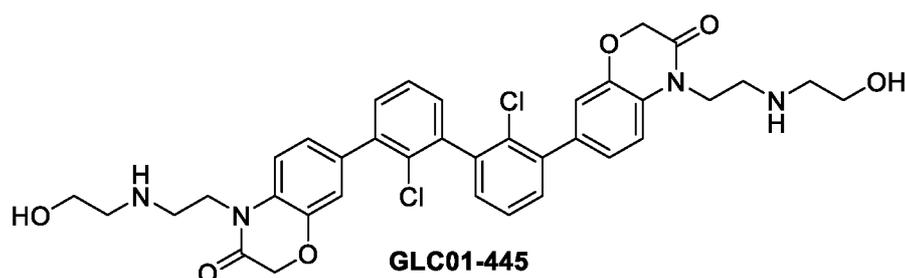


К перемешанному раствору соединения SM3 (0,015 г, 0,024 ммоль, 1 экв.), пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,0035 г, 0,03 ммоль, 1,3 экв.), (S)-пирролидин-3-ола гидрохлорида (0,004 г, 0,032 ммоль, 1,3 экв.) и одной капли AcOH в CH₂Cl₂/MeOH (1 мл/0,5 мл) при комнатной температуры добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,051 г, 0,24 ммоль, 10 экв.). Через 4 ч подвергали непосредственной концентрации и добавляли 0,5 мл H₂O и 3 мл MeOH, смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в воде/ацетонитриле) с получением GLC01-481 (6 мг, 31%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,49 – 4,43 (m, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 4H), 3,75 – 3,67 (m, 4H), 3,24 – 3,17 (m, 4H), 2,34 – 2,16 (m, 4H), 1,57 – 1,35 (m, 4H).

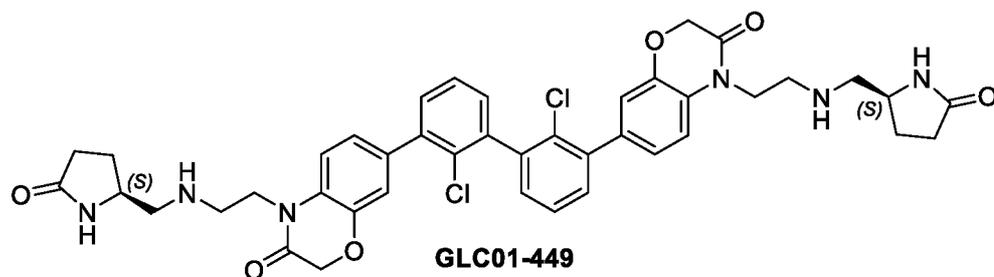
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 771,23, найдено: 771,50

5В. Следующие соединения могут быть получены с использованием другого аминного субстрата с SM3 или SM4:



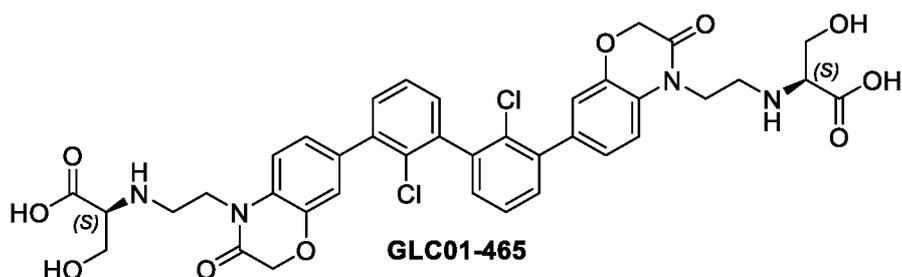
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,35-3,29 (m, 8H), 2,29-2,20 (m, 8H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 691,2, найдено: 691,2



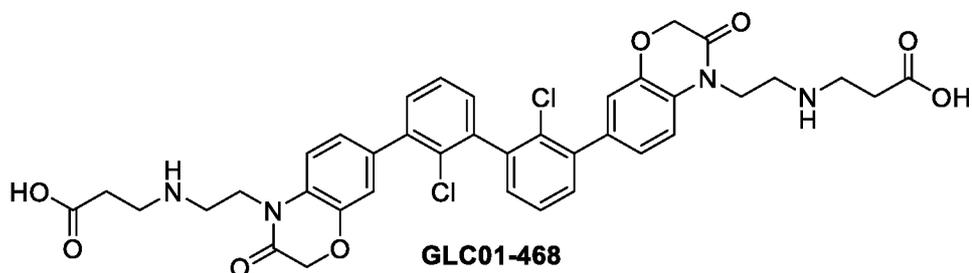
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,62 (s, 2H), 7,52-7,44 (m, 5H), 7,38 (dd, $J = 17,4$ Гц, 7,9 Гц, 4H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,10 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 3,99 (td, $J = 14,8$ Гц, 7,5 Гц, 4H), 3,55 (dd, $J = 12,1$ Гц, 6,0 Гц, 2H), 2,76 (s, 4H), 2,55 (d, $J = 5,7$ Гц, 4H), 2,15-1,96 (m, 8H), 1,71-1,61 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 797,3, найдено: 797,3



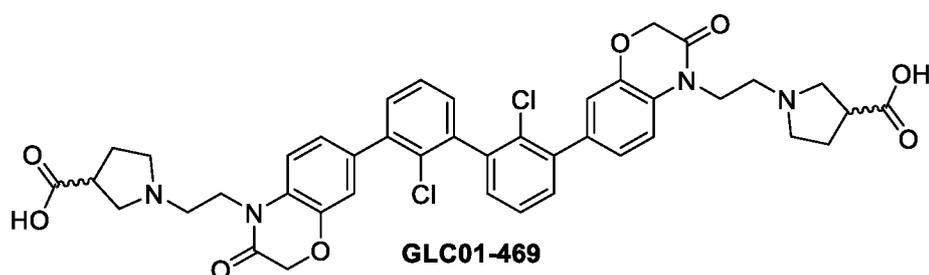
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 2H), 7,41 (dd, $J = 7,4, 1,8$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,38 – 4,18 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,97 – 3,77 (m, 4H), 3,22 (t, $J = 7,1$ Гц, 4H), 2,53 – 2,51 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 779,19, найдено: 779,25



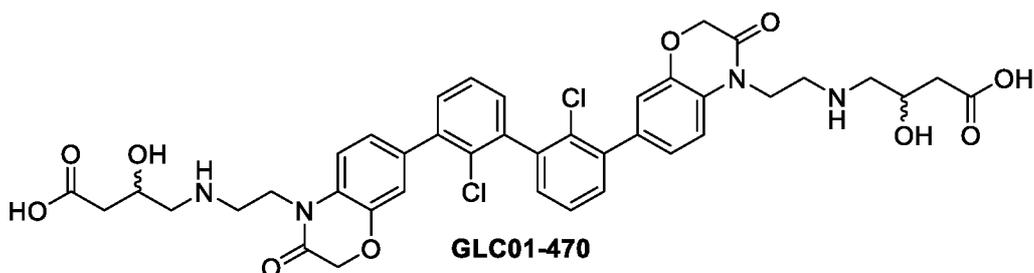
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,13 (s, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,24 (t, $J = 5,8$ Гц, 4H), 3,24 – 3,15 (m, 8H), 2,63 (t, $J = 6,8$ Гц, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 747,2, найдено: 747,2



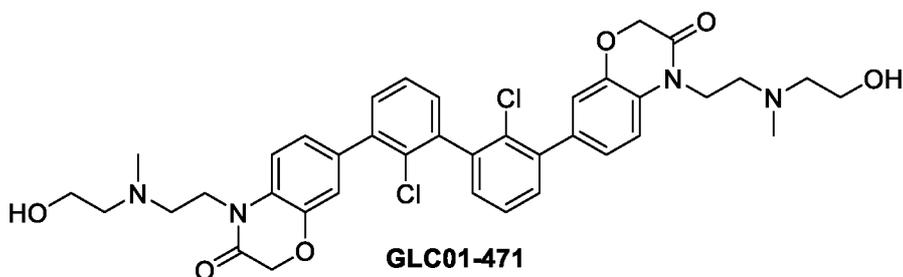
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,30 (s, 4H), 3,50-3,30 (m, 14H), 2,20 (d, $J = 63,2$ Гц, 4H)

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 799,2, найдено: 799,2



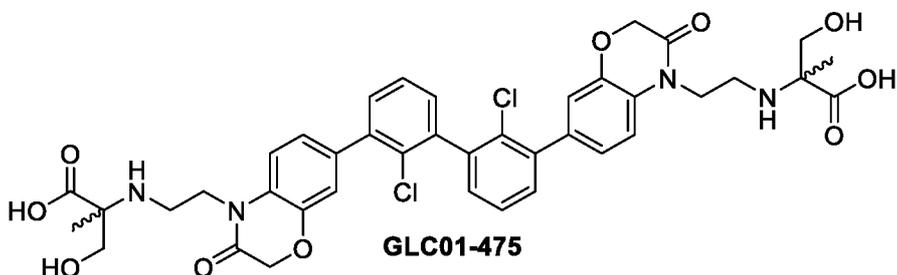
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,34 – 4,18 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (d, $J = 6,9$ Гц, 4H), 3,13 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 2,97 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,45 (d, $J = 5,4$ Гц, 4H), 2,39 – 2,36 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 807,22, найдено: 807,25



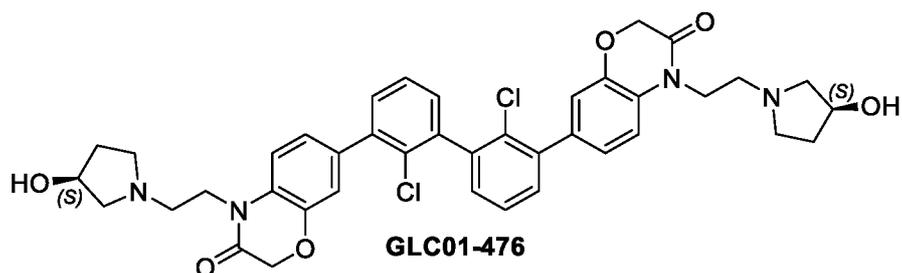
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 2H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,48 – 7,44 (m, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 4H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,34 (t, $J = 7,3$ Гц, 4H), 3,76 (t, $J = 5,2$ Гц, 4H), 3,50 – 3,40 (m, 4H), 3,33 – 3,16 (m, 4H), 2,93 (s, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 719,23, найдено: 719,52



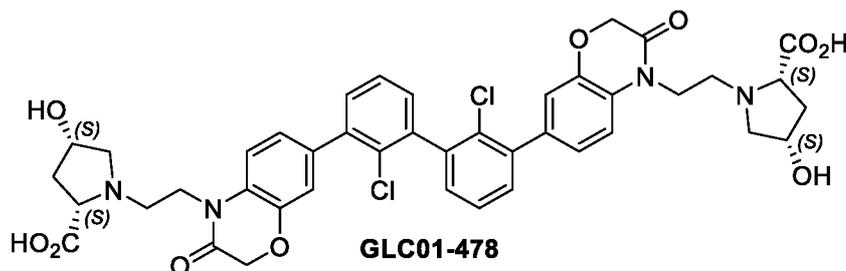
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,3, 1,9$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 4,72 (s, 4H), 4,25 (s, 4H), 3,75 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,60 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,11 (d, $J = 8,6$ Гц, 4H), 2,65 – 2,55 (m, 4H), 1,35 (s, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 807,22, найдено: 807,41



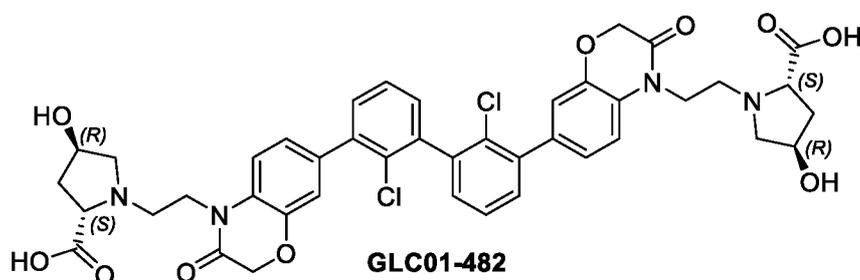
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 – 7,44 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,70 (s, 6H), 4,18 (s, 2H), 4,03 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 2,80 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Гц, 2H), 2,67 – 2,60 (m, 6H), 2,38 (dd, $J = 9,9, 3,4$ Гц, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 4H), 1,53 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 743,2, найдено: 743,2



1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 – 7,44 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,70 (s, 5H), 4,24 – 4,18 (m, 3H), 4,03 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H) 3,24 – 3,15 (m, 4H), 2,80 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Гц, 1H), 2,67-2,60 (m, 5H). 2,38 (dd, $J = 9,9, 3,4$ Гц, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,53 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H).

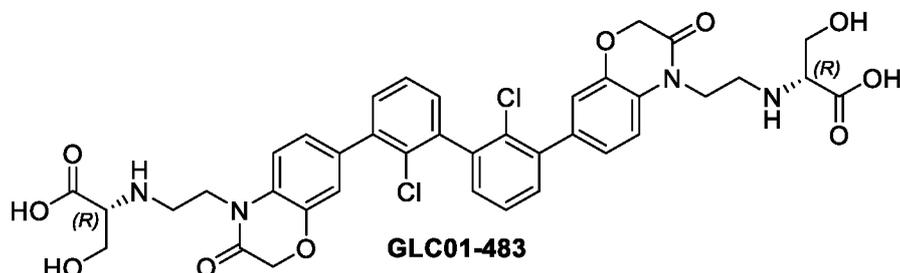
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 831,2, найдено: 831,2



1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,51 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,5, 1,9$ Гц, 2H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,17 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 2H), 7,12 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,72 (s, 4H), 4,33 – 4,29 (m, 2H),

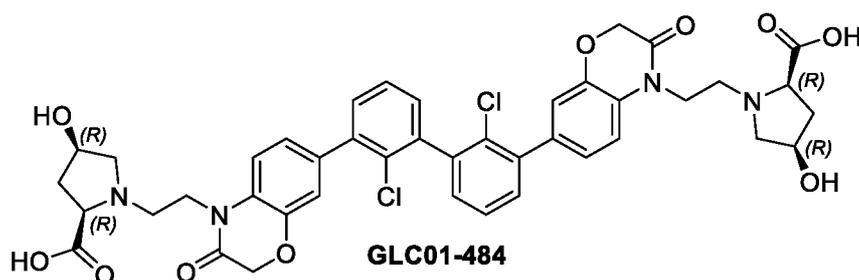
4,20 – 4,12 (m, 4H), 4,07 – 3,87 (m, 4H), 3,59 – 3,56 (m, 2H), 3,07 – 3,02 (m, 2H), 2,88 – 2,82 (m, 2H), 2,10 – 2,03 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 831,21, найдено: 831,50



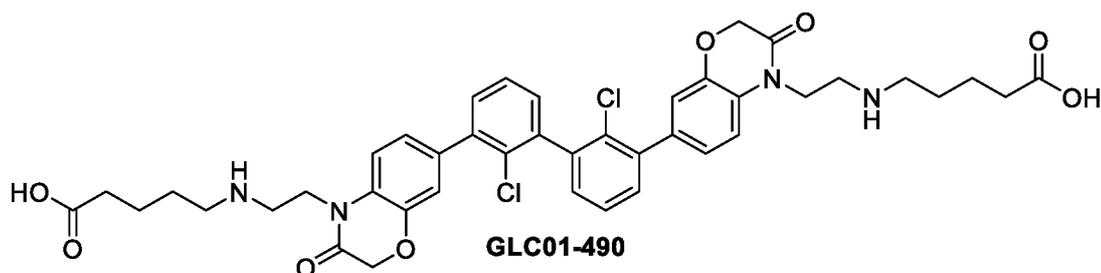
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 2H), 7,41 (dd, $J = 7,4, 1,8$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,38 – 4,18 (m, 4H), 4,04 (s, 2H), 3,97 – 3,77 (m, 4H), 3,22 (t, $J = 7,1$ Гц, 4H), 2,53 – 2,51 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 779,19, найдено: 779,25



1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Гц, 4H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,39 (s, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 6H), 3,55 – 3,51 (m, 4H), 3,25 – 3,20 (m, 4H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 2,07 (d, $J = 13,5$ Гц, 2H).

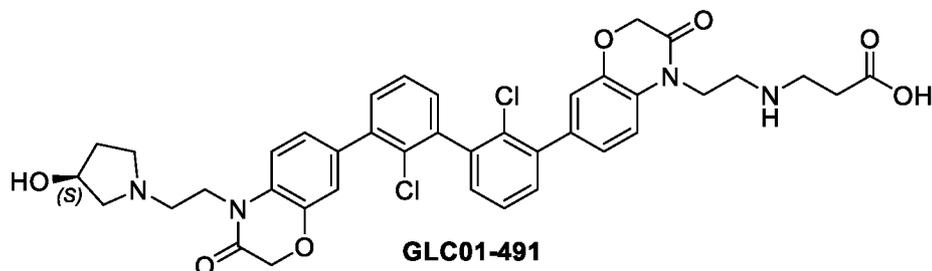
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 831,21, найдено: 831,45



1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,16 (s, 2H), 8,56 (s, 4H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H),

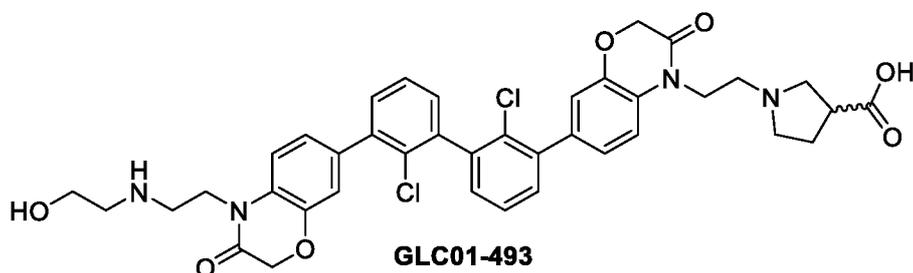
7,18 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,24 (t, $J = 6,5$ Гц, 4H), 3,23 – 3,16 (m, 4H), 3,03 – 2,97 (m, 4H), 2,27 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 1,62 – 1,52 (m, 8H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{44}Cl_2N_4O_8$; $[M+H]^+$: 803,25, найдено: 803,51



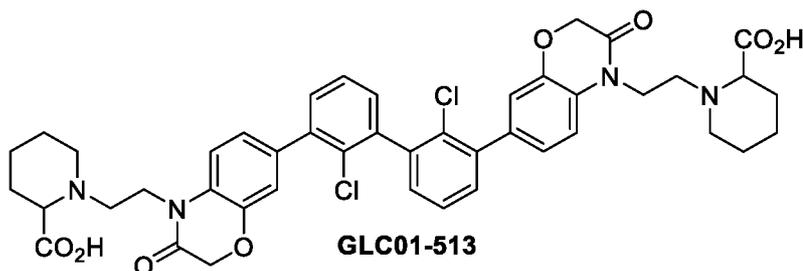
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 – 7,44 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,24 – 4,18 (m, 3H), 4,03 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H) 3,24 – 3,15 (m, 4H), 2,80 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Гц, 1H), 2,67-2,60 (m, 5H). 2,38 (dd, $J = 9,9, 3,4$ Гц, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 2H), 1,53 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Гц, 1H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{39}H_{38}Cl_2N_4O_7$; $[M+H]^+$: 745,2, найдено: 745,2



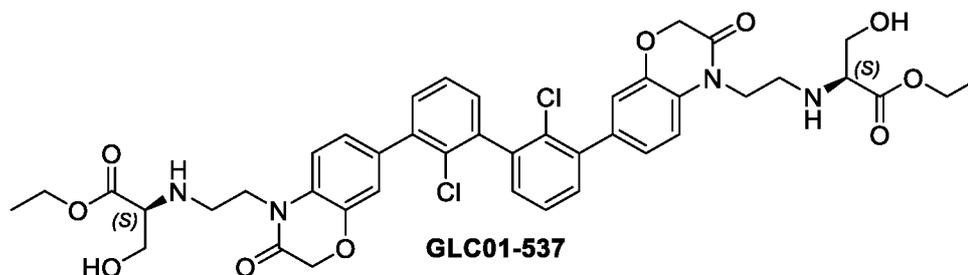
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,75 (s, 4H), 4,29 (s, 4H), 3,65 (s, 1H), 3,40-3,20 (m, 11H), 3,10 (s, 1H), 2,23 (s, 4H)

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{39}H_{38}Cl_2N_4O_7$; $[M+H]^+$: 745,2, найдено: 745,2



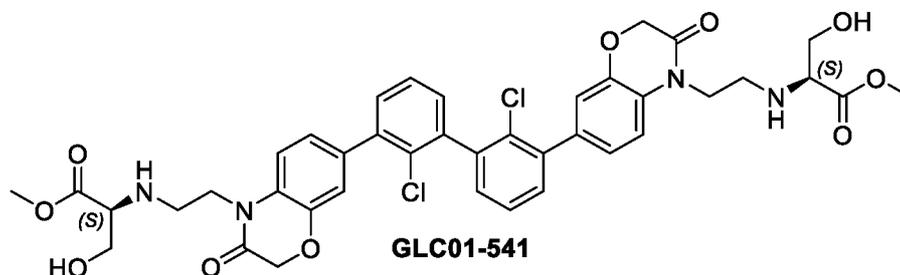
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 747,20, найдено: 747,41.



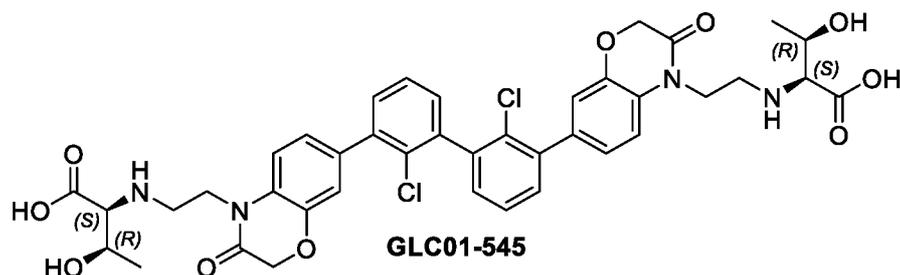
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,50 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,4, 1,7$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 4,81 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Гц, 4H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 3,59 - 3,49 (m, 4H), 3,32 - 3,28 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1, 1,0$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 835,24, найдено: 835,51.



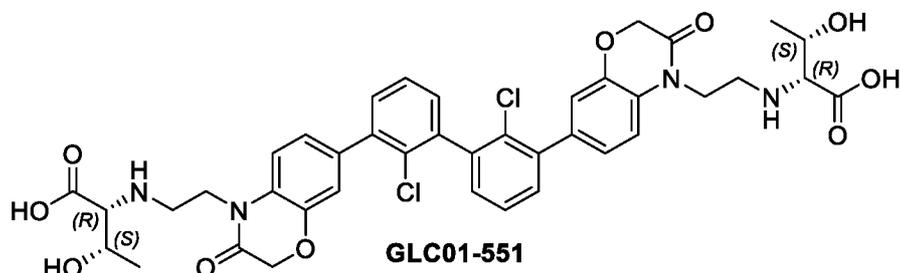
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,36 (s, 3H), 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 5,75 (s, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,40 - 4,21 (m, 6H), 3,95 - 3,87 (m, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,30 - 3,22 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 807,21, найдено: 807,49.



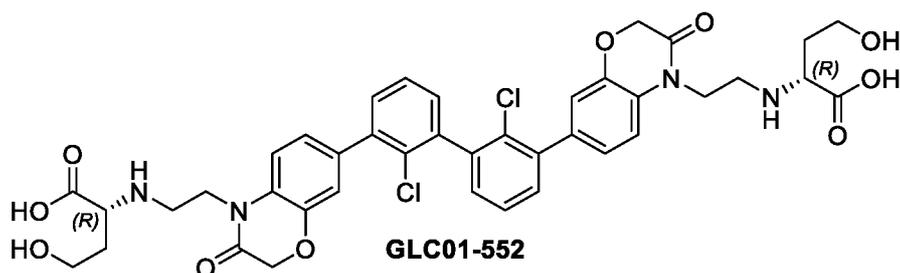
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,51-7,45 (m, 4H), 7,40-7,37 (m, 4H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,10 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,16 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,08 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 8,0$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 807,21, найдено: 807,21.



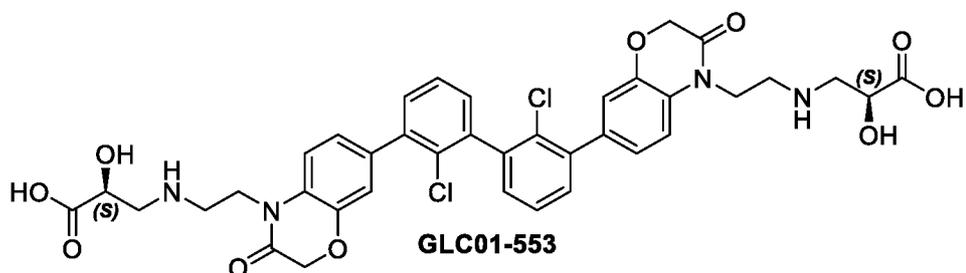
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,53-7,43 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,12 (s, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,10 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 8,0$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 807,21, найдено: 807,21.



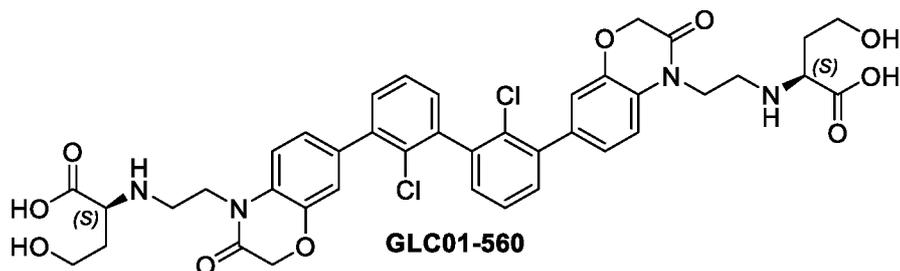
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,52-7,35 (m, 10H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,02-6,82 (m, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,10 (m, 4H), 3,51 (m, 4H), 2,99 (t, $J = 6$ Гц, 4H), 2,87 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 807,21, найдено: 807,21.



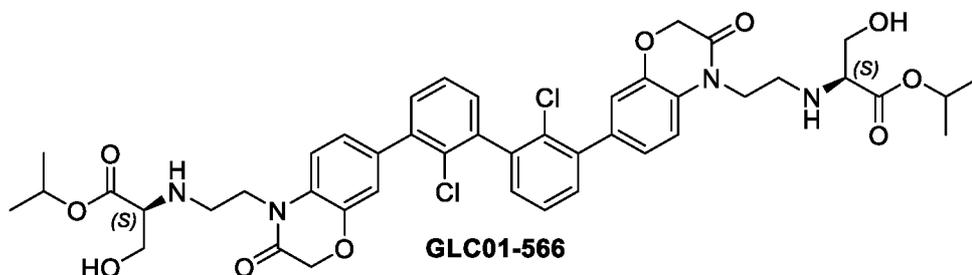
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,53 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,69 (s, 2H), 3,92 (dd, $J = 6,0, 2,7$ Гц, 4H), 3,72 – 3,65 (m, 4H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,08 – 2,87 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 779,18, найдено: 779,40.



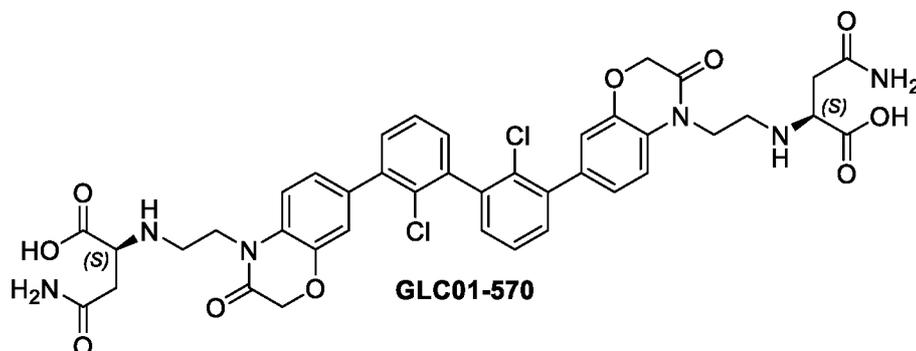
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52-7,35 (m, 10H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 7,02-6,82 (m, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,11 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,02 (t, $J = 6$ Гц, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 807,21, найдено: 807,21.



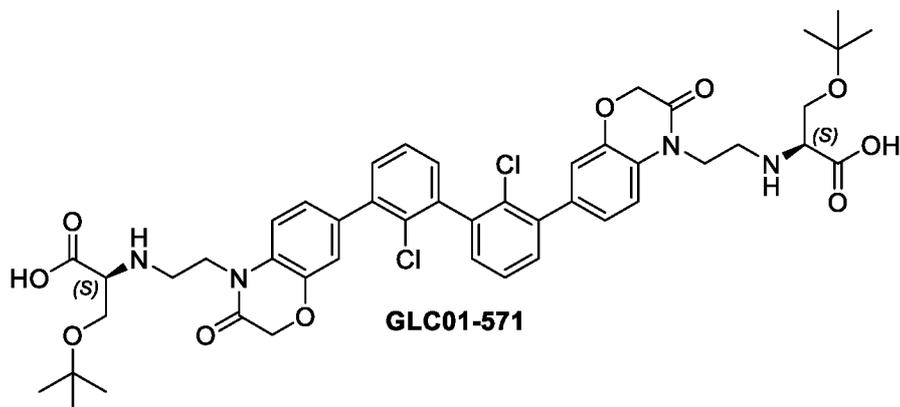
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,20 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,39 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,92 – 4,87 (m, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,03 – 3,95 (m, 4H), 3,55 – 3,51 (m, 6H), 3,29 – 3,27 (m, 2H), 2,85 – 2,80 (m, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 6,6$ Гц, 12H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{44}H_{48}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 863,27, найдено: 863,77



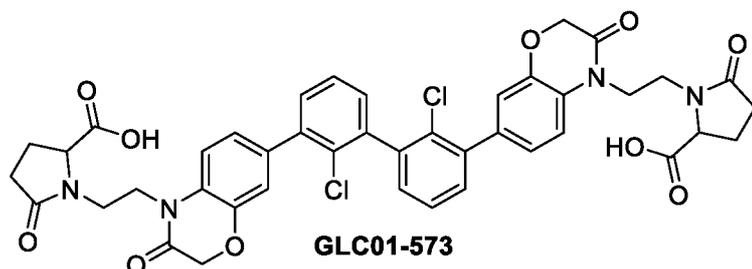
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,7 (s, 2H), 7,52-7,21 (m, 10H), 4,73 (s, 4H), 4,40-4,20 (m, 4H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,50-3,20 (m, 4H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Гц, 4H), 2,87 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{38}Cl_2N_6O_{10}$; $[M+H]^+$: 833,20, найдено: 833,20.



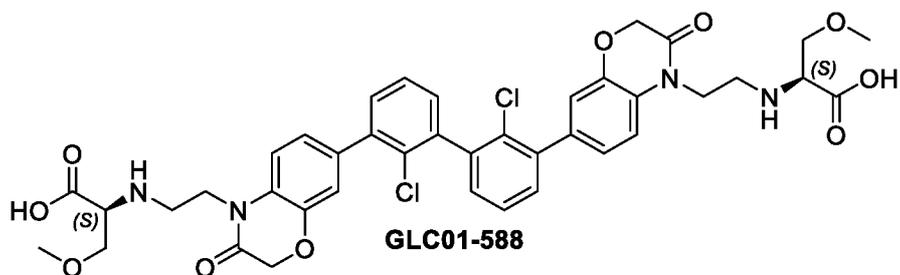
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,5 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 4H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,15 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,14 (гепт., $J = 7,2, 6,7$ Гц, 4H), 3,61 (dd, $J = 9,6, 4,1$ Гц, 2H), 3,54 (dd, $J = 9,5, 6,2$ Гц, 2H), 3,33 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,33 (p, $J = 6,0$ Гц, 4H), 1,10 (s, 18H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{46}H_{52}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 891,31, найдено: 891,31.



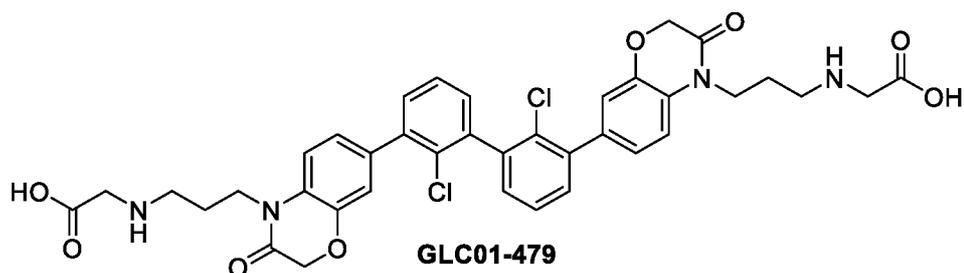
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,07 (s, 2H), 7,52-7,38 (m, 10H), 7,10 (s, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,4-4,3 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 4H), 4,01-3,95 (m, 4H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,11-3,04 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{36}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 827,18, найдено: 827,18.



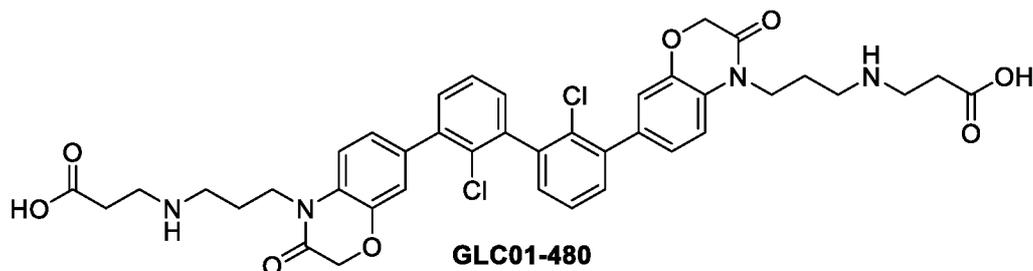
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,51 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 2H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,17 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,18 (q, $J = 11,6, 9,3$ Гц, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,26 (s, 6H), 3,07 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 807,21, найдено: 807,21.



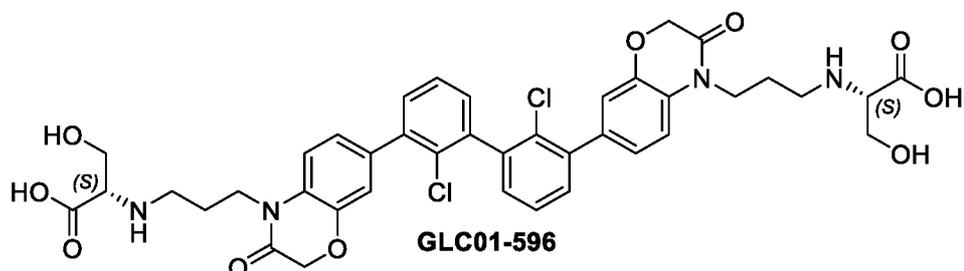
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,01 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,81 (s, 4H), 3,04 – 3,00 (m, 4H), 1,97 (t, $J = 8,1$ Гц, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_8$; $[M+H]^+$: 747,19, найдено: 747,46



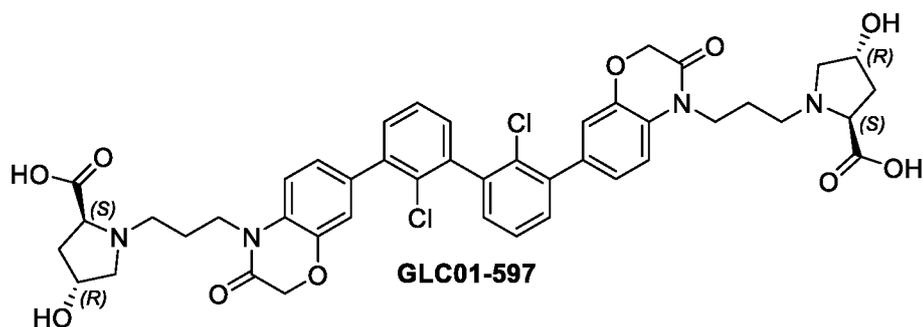
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 1,8$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,01 (t, $J = 7,1$ Гц, 4H), 3,12 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,03 (t, $J = 7,8$ Гц, 4H), 2,61 (d, $J = 7,0$ Гц, 4H), 1,98 – 1,90 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_8$; $[M+H]^+$: 775,22, найдено: 775,50



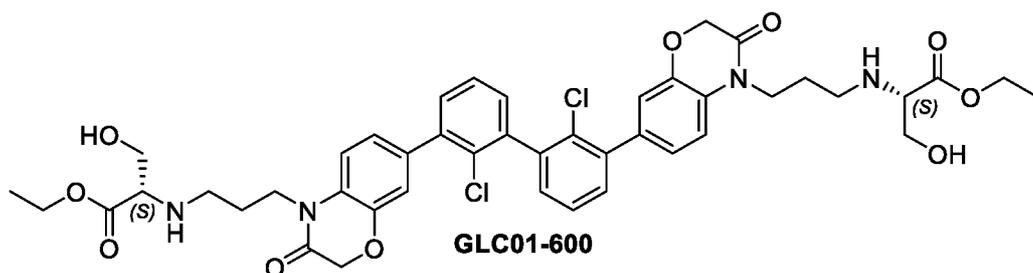
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,13 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 4,01 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,04 – 3,00 (m, 4H), 1,97 (t, $J = 8,1$ Гц, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 807,21, найдено: 807,50



1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,39 – 4,34 (m, 2H), 4,28 – 4,19 (m, 4H), 4,01 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,71 – 3,67 (m, 2H), 3,24 – 3,20 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 2H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 4H)

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{44}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 859,24, найдено: 859,50

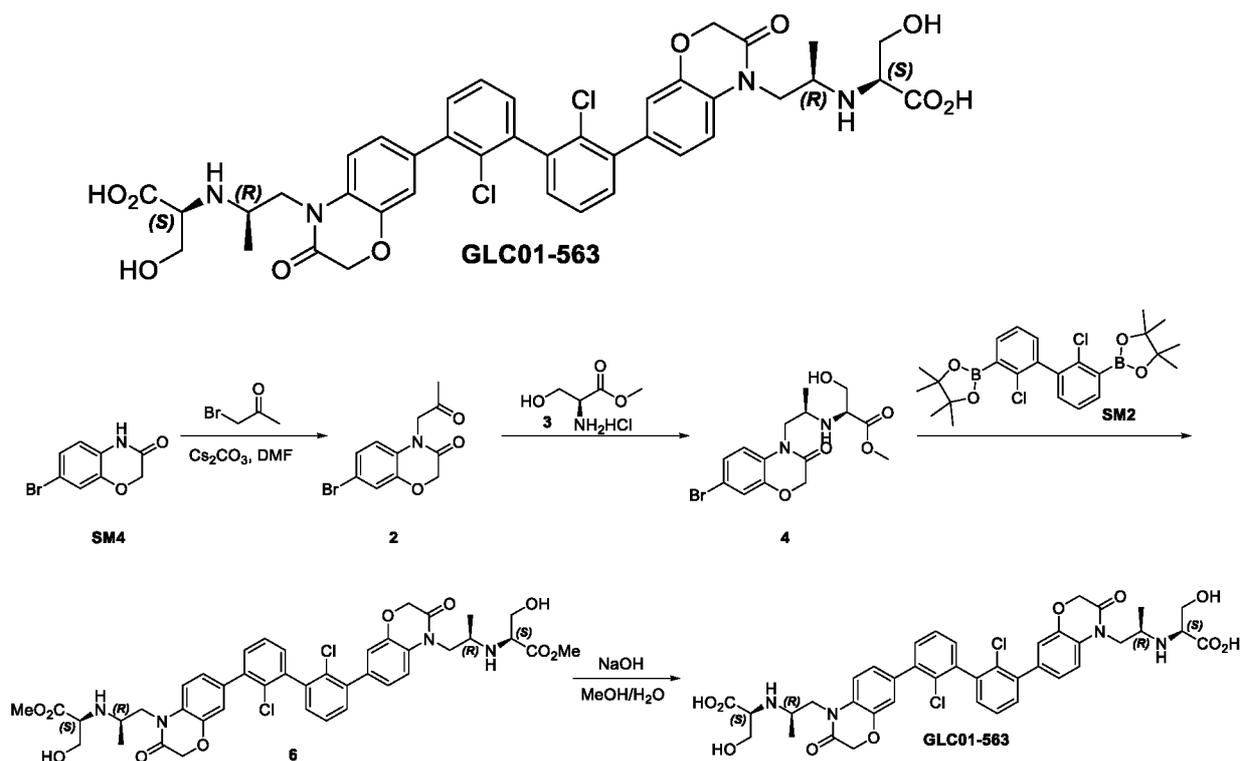


1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,4, 1,9$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,18 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,13 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Гц, 4H), 4,01 (t, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,04 – 3,00 (m, 4H), 1,97 (t, $J = 8,1$ Гц, 4H), 1,19-1,14 (t, $J = 7,1$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{44}H_{48}Cl_2N_4O_{10}$; $[M+H]^+$: 863,27, найдено: 863,50.

Пример 6

Получение (2S,2'S)-2,2'-(((2R,2'R)-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-7,4-диил)бис(пропан-1,2-диил))бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановой кислоты)



Синтез промежуточного соединения 2

Раствор соединения SM4 (0,515 г, 2,258 ммоль, 1 экв.), 1-бромпропан-2-она (0,340 г, 2,48 ммоль, 1,10 экв.), Cs₂CO₃ (0,960 г, 2,93 ммоль, 1,30 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч, медленно добавляли 15 мл H₂O, твердое вещество собирали и сушили с получением названного соединения 2 (0,400 г, 62%).

Синтез промежуточного соединения 4

К раствору соединения SM2 (0,300 г, 1,056 ммоль, 1 экв.), соединения 3 (0,315 г, 2,024 ммоль, 1,90 экв.), DIEA (0,274 г, 2,124 ммоль, 2,01 экв.), 4А и 2 капель AcOH в DCM (6 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (1,00 г, 4,73 ммоль, 4 экв.) при к. т. Через 3-4 ч добавляли 10 мл H₂O, экстрагировали DCM, органический слой собирали и очищали с помощью силикагеля с получением названного соединения 4 (0,07 г, 17%).

Синтез промежуточного соединения 6

Раствор соединения SM2 (0,043 г, 0,09 ммоль, 1 экв.), соединения 4 (0,07 г, 0,18 ммоль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (0,05 г, 0,36 ммоль, 4,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,008 г, 0,009 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при температуре 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂, добавляли 5 мл H₂O, экстрагировали EA, органический слой собирали и очищали с помощью Pre-TLC с получением названного соединения 6 (0,05 г, 66%).

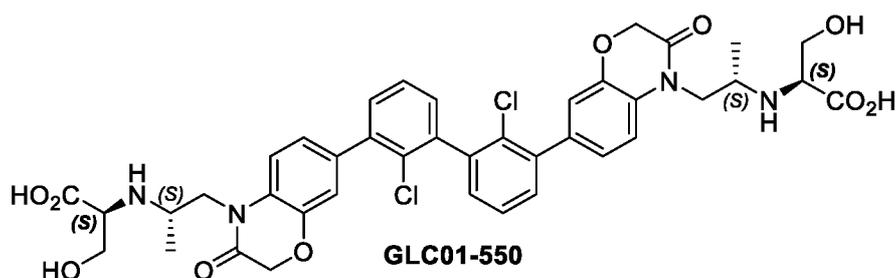
Синтез GLC01-563

К перемешанному раствору соединения 6 (0,025 г, 0,030 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли раствор NaOH (0,020 г, 0,50 ммоль, 16,6 экв.) в H₂O (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 1 ч смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в воде/ацетонитриле) с получением GLC01-563 (12 мг, 50%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,49 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,12 – 4,07 (m, 2H), 4,00 – 3,96 (m, 2H), 3,63 – 3,57 (m, 6H), 3,24 – 3,22 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₀H₄₀Cl₂N₄O₁₀; [M+H]⁺: 807,21, найдено: 807,43

GLC01-550 получали, используя ту же самую процедуру

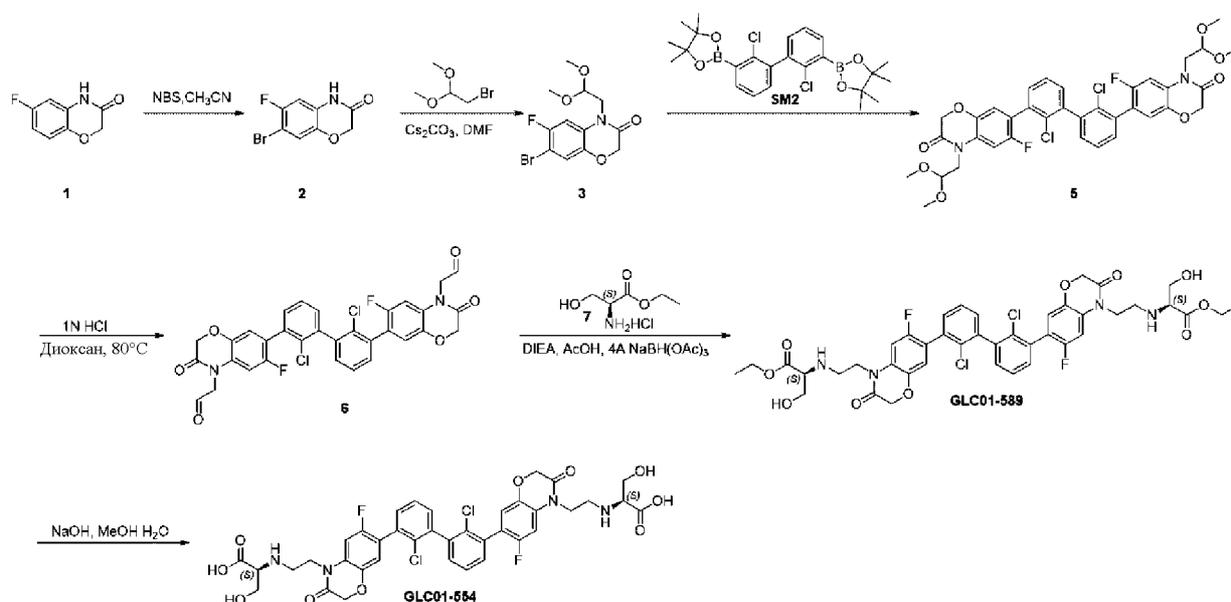
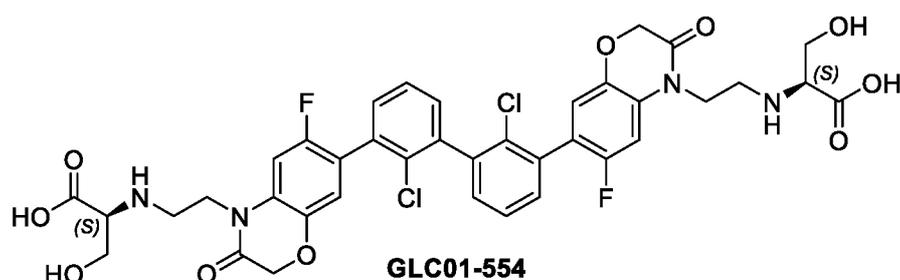
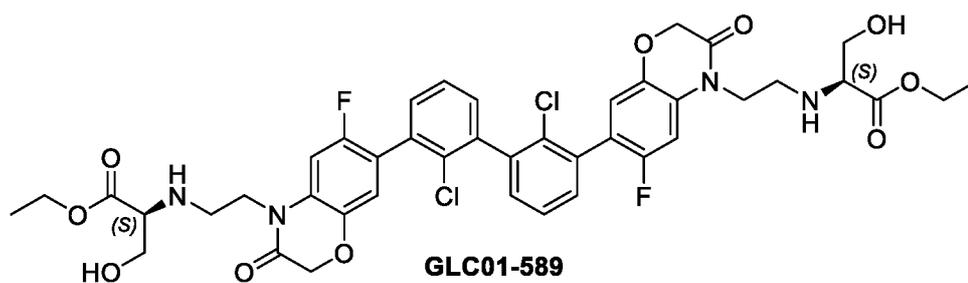


¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,49 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,12 – 4,07 (m, 2H), 4,00 – 3,96 (m, 2H), 3,63 – 3,57 (m, 6H), 3,24 – 3,22 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₀H₄₀Cl₂N₄O₁₀; [M+H]⁺: 807,21, найдено: 807,43

Пример 7

7А. Получение диэтил 2,2'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-7,4-диил)бис(этан-2,1-диил)бис(азандиил))(2S,2'S)-бис(3-гидроксипропаноата) и (2S,2'S)-2,2'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(6-фтор-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-7,4-диил)бис(этан-2,1-диил)бис(азандиил)бис(3-гидроксипропановой кислоты)



Синтез промежуточного соединения 2

Раствор соединения 1 (0,100 г, 0,598 ммоль, 1,00 экв.), NBS (0,115 г, 0,646 ммоль, 1,08 экв.), капли AcOH в CH₃CN (1,5 мл) перемешивали при температуре 50 °С в течение 16 ч, медленно добавляли H₂O (5 мл), экстрагировали EA, органическое вещество концентрировали с получением названного соединения 2 (0,100 г, 68%).

Синтез промежуточного соединения 3

Раствор соединения 2 (1,50 г, 6,09 ммоль, 1,00 экв.), 2-бром-1,1-диметоксиэтана (2,00 г, 11,83 ммоль, 1,94 экв.), Cs₂CO₃ (5,00 г, 15,33 ммоль, 2,51 экв.) в DMF (15 мл) перемешивали при температуре 60 °С в течение 16 ч,

медленно добавляли 45 мл H₂O, собирали твердое вещество, сушили в условиях вакуума с получением соединения 3 (0,65 г, 32%).

Синтез промежуточного соединения 5

Раствор соединения SM2 (0,280 г, 0,589 ммоль, 1,00 экв.), соединения 3 (0,400 г, 1,197 ммоль, 2,03 экв.), K₂CO₃ (0,350 г, 2,536 ммоль, 4,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,030 г, 0,036 ммоль, 0,06 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при температуре 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂, добавляли 5 мл H₂O, экстрагировали EA, органический слой концентрировали и очищали с помощью силикагеля (PE:EA=3:1-1:1) с получением соединения 5 (0,330 г, 77%).

Синтез промежуточного соединения 6

Раствор соединения 5 (0,340 г, 0,466 ммоль, 1 экв.) в диоксане/ 1N HCl (4 мл/2 мл) перемешивали при температуре 80 °С в течение 0,5 часа, добавляли 10 мл H₂O, экстрагировали EA, органический слой концентрировали с получением соединения 6 (0,330 г, неочищенное).

Синтез GLC01-589

К раствору соединения 6 (0,330 г, 0,520 ммоль, 1,0 экв.), соединения 7 (0,440 г, 2,59 ммоль, 5,0 экв.), DIEA (0,351 г, 2,72 ммоль, 5,2 экв.), 4A и AcOH (0,155 г, 2,59 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (7 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (0,500 г, 2,37 ммоль, 4,5 экв.) при к. т. Через 3-4 ч добавляли 10 мл H₂O, экстрагировали DCM, органический слой собирали и очищали с помощью силикагеля (DCM:MeOH=50:1-20:1) с получением GLC01-589 (0,200 г, 44%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,53 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,49 -7,43 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,81 (t, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,68 (s, 4H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Гц, 4H), 4,00 - 3,90 (m, 4H), 3,60 - 3,49 (m, 4H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 2H), 1,19-1,14 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₂H₄₂Cl₂F₂N₄O₁₀; [M+H]⁺: 871,22, найдено: 871,50

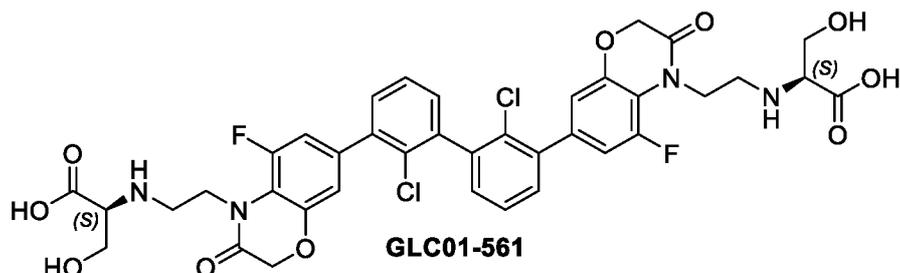
Синтез GLC01-554

К раствору GLC01-589 (0,015 г, 0,017 ммоль, 1 экв.) MeOH (0,2 мл) добавляли раствор NaOH (0,020 г, 0,5 ммоль, 29 экв.) в H₂O (0,1 мл) при к. т. Через 1 ч смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в воде/ацетонитриле) с получением GLC01-554 (7,7 мг, 55%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,53 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,48 – 7,39 (m, 6H), 7,06 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,13 (t, $J = 7,5$ Гц, 4H), 3,72 – 3,65 (m, 4H), 3,31 – 3,29 (m, 2H), 3,07 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,97 (m, 2H).

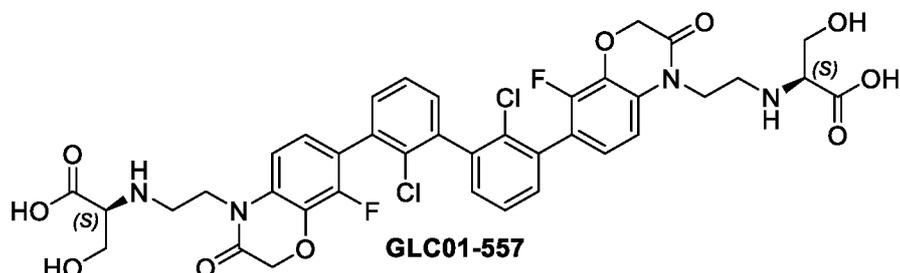
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 815,16, найдено: 815,33

7В. Следующее соединение может быть получено с использованием другого исходного материала



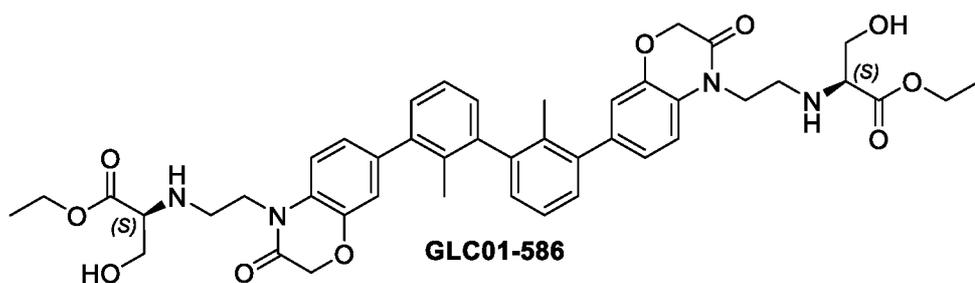
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,20 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,06 (s, 2H), 4,72 (s, 4H), 4,26 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,34 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 815,16, найдено: 815,16.



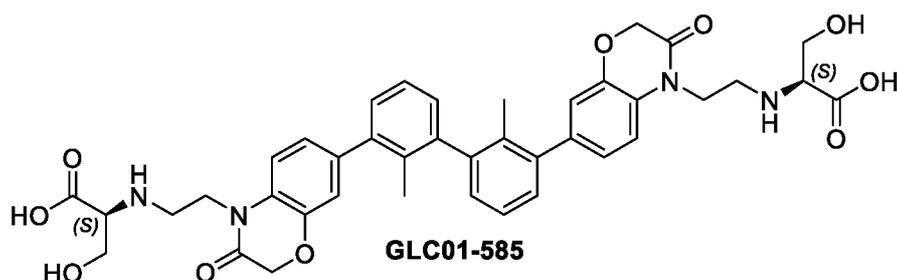
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 7,43 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,06 (s, 2H), 4,72 (s, 4H), 4,26 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,34 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 815,16, найдено: 815,16.



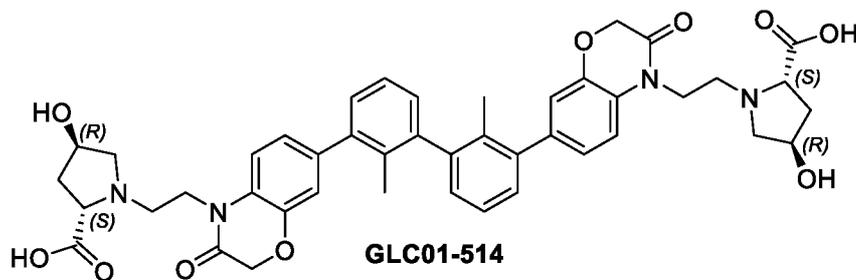
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,31 (dd, $J = 8,1, 5,3$ Гц, 4H), 7,21 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,06 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Гц, 2H), 7,01 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,68 (s, 4H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Гц, 4H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,56 (гепт., $J = 5,1$ Гц, 4H), 2,85 (dd, $J = 12,3, 6,8$ Гц, 2H), 2,69 (dq, $J = 13,3, 7,1, 6,3$ Гц, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,16 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H),

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 795,35, найдено: 795,35.



^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,16 (s, 3H), 7,42-7,28 (m, 4H), 7,22 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 5,71 (s, 1H), 4,72 (s, 4H), 4,29 (гепт., $J = 7,5, 7,0$ Гц, 4H), 4,18 (d, $J = 3,4$ Гц, 2H), 3,91 (d, $J = 3,4$ Гц, 4H), 3,25 (t, $J = 7,7$ Гц, 4H), 1,95 (s, 6H),

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 739,29, найдено: 739,50.

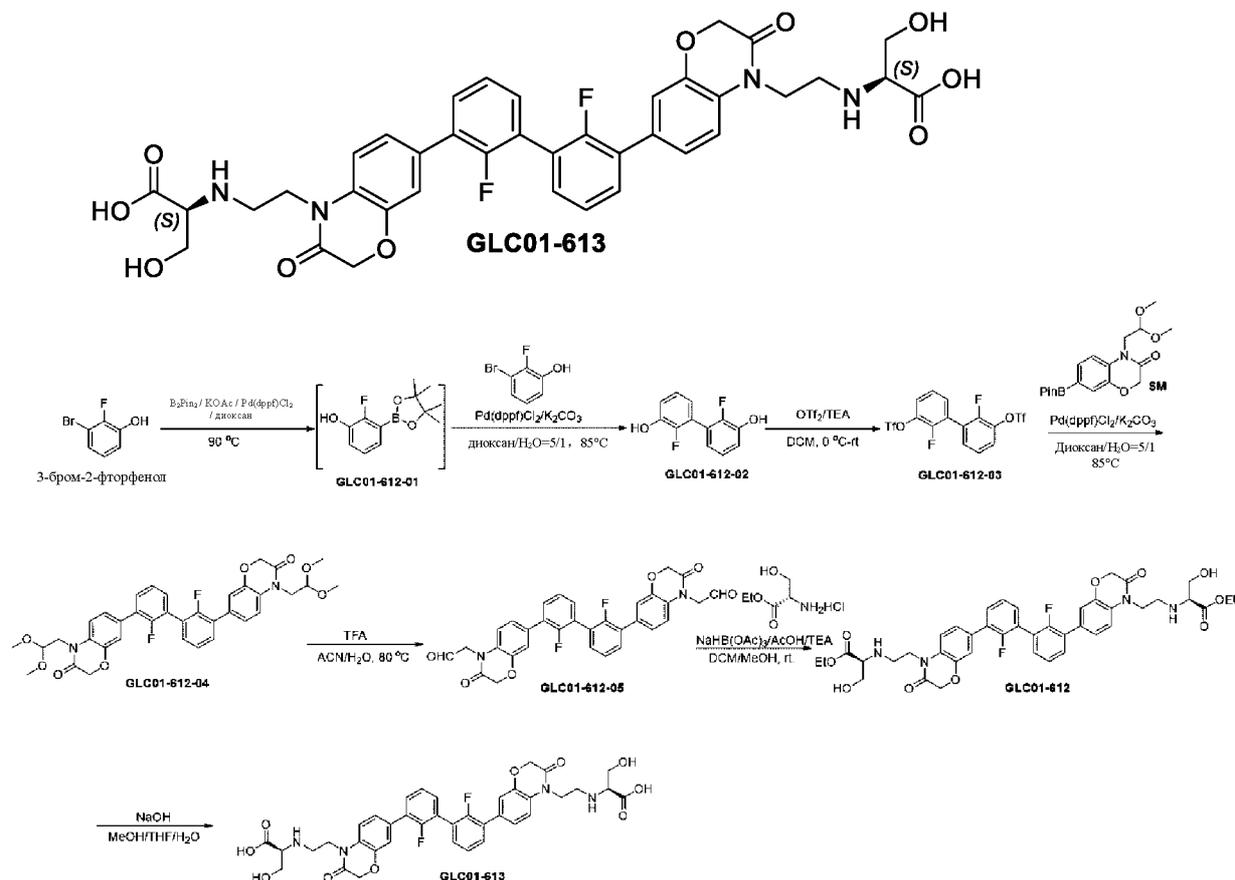


^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,33 (dd, $J = 8,3, 5,4$ Гц, 4H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,08 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,72 (s, 4H), 4,39 – 4,34 (m, 2H), 4,28 – 4,19 (m, 4H), 3,71 – 3,67 (m, 2H), 3,24 – 3,20 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,68 – 2,56 (m, 2H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 4H), 1,95 (s, 6H)..

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 791,32, найдено: 791,58

Пример 8

8А. Получение диэтил 2,2'-((((2,2'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-оксо-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7,4-диил)бис(этан-2,1-диил))бис(азандиил))(2*S*,2'*S*)-бис(3-гидроксипропаноата) и (2*S*,2'*S*)-2,2'-((((2,2'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-оксо-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7,4-диил)бис(этан-2,1-диил))бис(азандиил))бис(3-гидроксипропановой кислоты)



Синтез промежуточного соединения GLC01-612-04

В перемешанный раствор **GLC01-612-03** (100 мг, 0,206 ммоль, 1,0 экв.) и **SM** (164 мг, 0,453 ммоль, 2,2 экв.) в 4 мл 1,4-диоксана и 0,8 мл воды добавляли K_2CO_3 (114 мг, 0,826 ммоль, 4,0 эквив.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (33 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем полученную смесь нагревали при температуре 85 градусов С в течение 2 ч. Добавляли воду (15 мл) для разведения реакционной смеси, экстрагировали **EA** (3 x 15 мл). Объединенную органическую фазу промывали 15 мл насыщенного соляного раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством **prep-TLC** (**PE**/**EA**=2/1) с получением желаемого продукта (70 мг, выход 52%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Синтез GLC01-612

К перемешанной смеси GLC01-612-04 (50 мг) в ACN (3 мл) и воды (3 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч при температуре 80 °С значение pH полученного раствора регулировали до pH=8-9 с помощью водн. K₂CO₃, экстрагировали EA, промывали соляным раствором, органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, остаток (43 мг, выход 100%) использовали непосредственно на следующем этапе. Этап восстановительного аминирования осуществляли согласно указанной выше процедуре.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,53 – 7,31 (m, 8H), 7,12 (dd, *J* = 31,2, 8,5 Гц, 4H), 4,81 (t, *J* = 5,5 Гц, 2H), 4,68 (s, 4H), 4,10 – 4,03 (m, 4H), 3,98 (ddd, *J* = 21,0, 14,1, 7,1 Гц, 4H), 3,54 (ddt, *J* = 16,0, 10,5, 5,2 Гц, 4H), 2,83 (dt, *J* = 14,1, 7,1 Гц, 2H), 2,69 – 2,63 (m, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₂H₄₄F₂N₄O₁₀; [M+H]⁺: 803,3, найдено: 803,3

Синтез GLC01-613

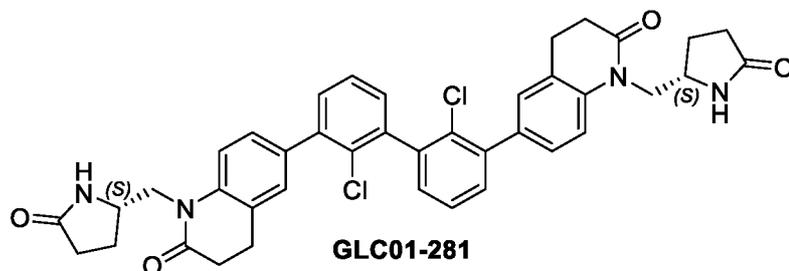
Реакцию гидролиза проводили согласно указанной выше процедуре.

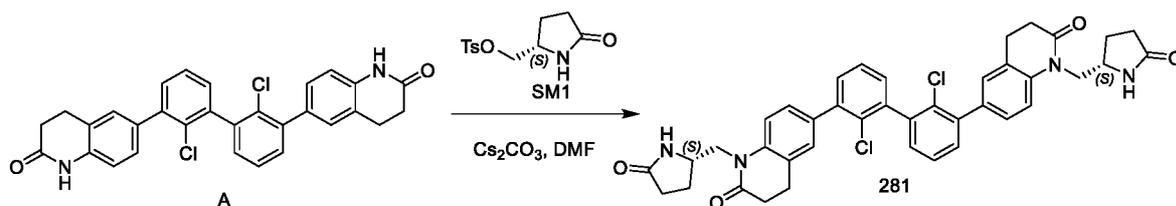
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,52 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,46 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 4H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Гц, 2H), 7,13 (d, *J* = 1,9 Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,31-4,20 (m, 4H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,25-3,19 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₆F₂N₄O₁₀; [M+H]⁺: 747,3, найдено: 747,3

Пример 9 (Получение другого ядра с той же стороны)

9А. Получение 6,6'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она)



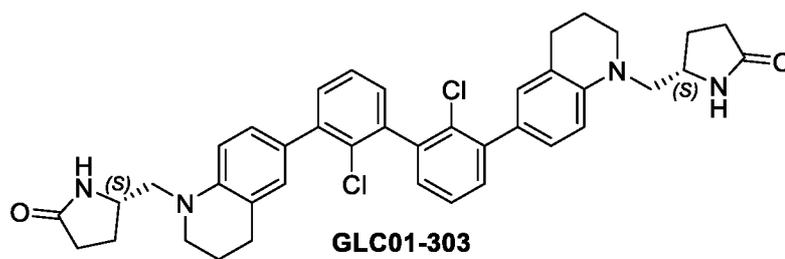


Субстрат А получали согласно той же процедуре, что и SM5

Смесь соединения А (100 мг, 1 экв.), Cs₂CO₃ (253 мг, 4,0 экв.), SM1 (157 мг, 3,0 экв.) в DMF перемешивали при температуре 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали ЕА. Комбинированные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (DCM/MeOH=20/1) с получением названного Соединения 281 (98 мг, выход: 71%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46-7,37 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,20-3,98 (m, 3H), 2,99 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 2H).

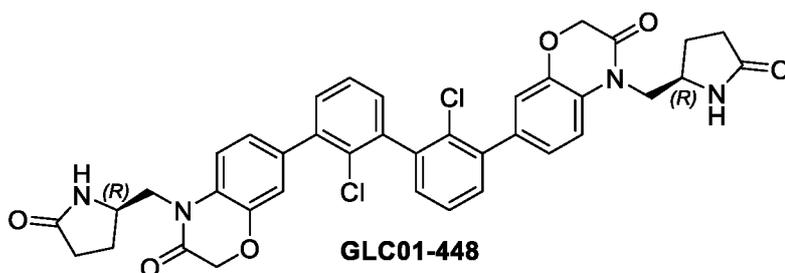
ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₀H₃₆Cl₂N₄O₄, [M+H]⁺: 707,22, найдено: 707,43.

9В. Следующее соединение может быть получено с использованием другого бромистого субстрата:



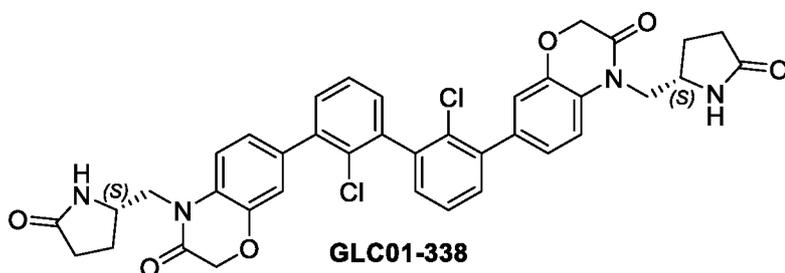
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Гц, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 4H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 4H), 3,41 – 3,33 (m, 4H), 2,85 – 2,76 (m, 4H), 2,39 – 2,26 (m, 4H), 2,25 – 2,06 (m, 6H), 1,92 – 1,84 (m, 2H)

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₀H₄₀Cl₂N₄O₂; [M+H]⁺: 679,25, найдено: 679,45



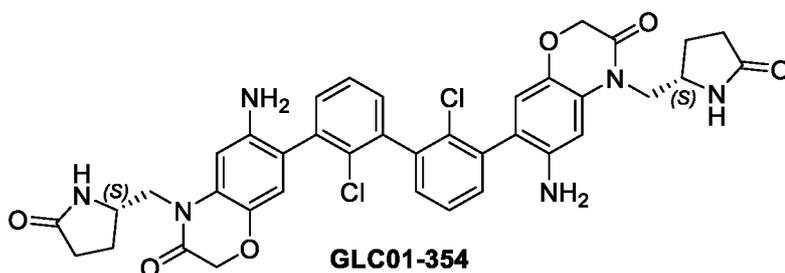
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,78 (s, 2H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Гц, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,06 – 3,89 (m, 6H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,20 – 2,07 (m, 4H), 1,84 – 1,72 (m, 2H)..

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 711,17, найдено: 711,47



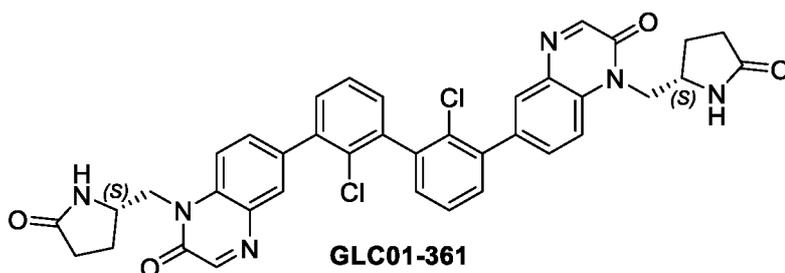
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,78 (s, 2H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 1,8$ Гц, 2H), 7,10 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,07 – 3,88 (m, 6H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 4H), 1,84 – 1,73 (m, 2H)..

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 711,17, найдено: 711,50



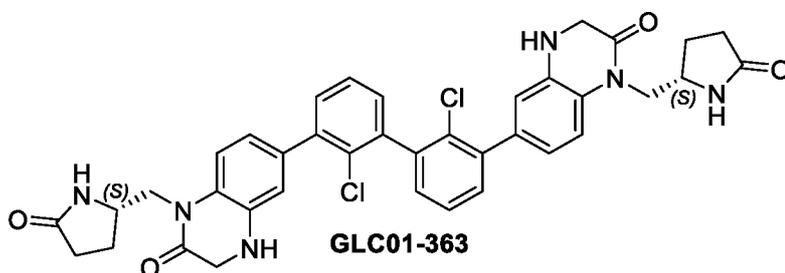
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,78 (s, 2H), 7,50 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,10 (s, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,07 – 3,88 (m, 6H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 4H), 1,84 – 1,73 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 741,19, найдено: 741,50



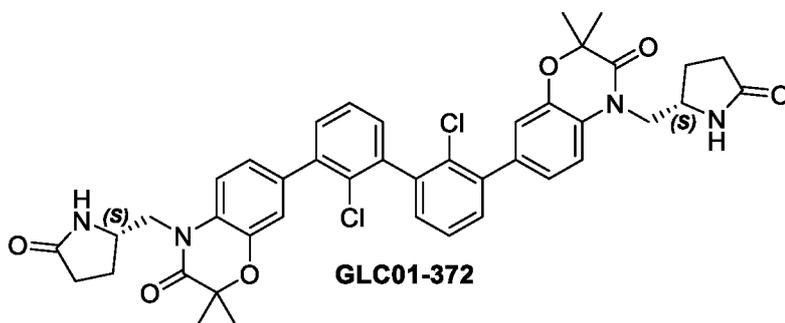
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,29 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 7,49 (dd, $J = 5,6, 3,8$ Гц, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,891-1,84 (m, 1H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 705,18, найдено: 705,52.



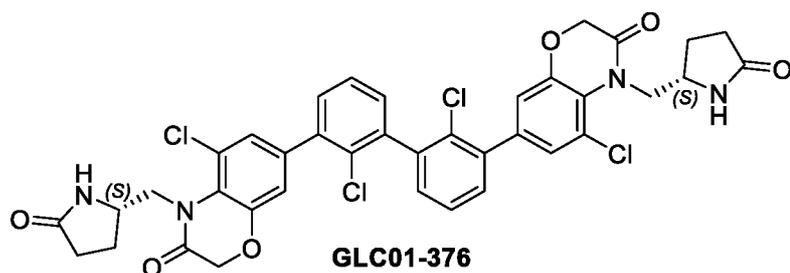
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,29 (s, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 4H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 4,41 (dd, $J = 14,0, 8,6$ Гц, 2H), 4,23 (dd, $J = 13,8, 5,3$ Гц, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 5H), 1,92 – 1,84 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 709,20, найдено: 709,44



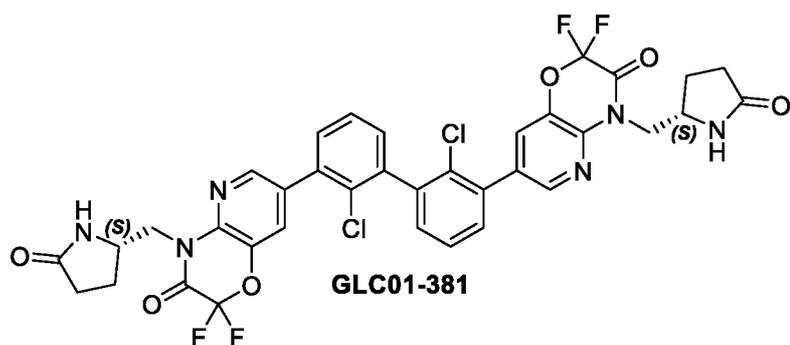
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,13 (s, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 6H), 7,46 (dd, $J = 5,9, 3,6$ Гц, 2H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 4,05 (dd, $J = 13,2, 6,6$ Гц, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 2,20 (q, $J = 10,8$ Гц, 4H), 2,08 (dd, $J = 11,3, 3,9$ Гц, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,48 (s, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 767,24, найдено: 767,50



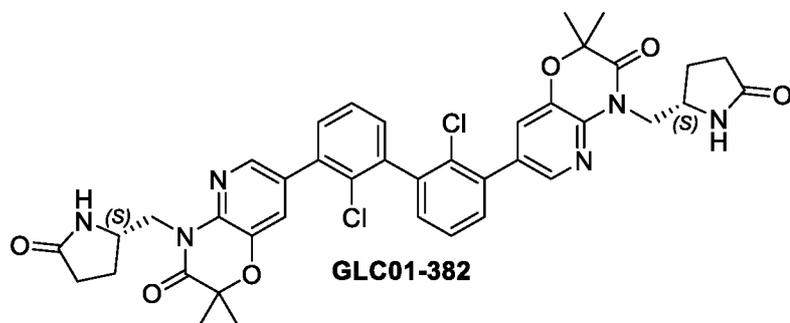
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,38 (td, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,73 (s, 4H), 4,04-3,88 (m, 6H), 2,33-1,94 (m, 6H), 1,78 (d, $J = 13,0$ Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{30}Cl_4N_4O_6$; $[M+H]^+$: 779,10, найдено: 779,41.



1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,94 (s, 2H), 7,62 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7,56-7,49 (m, 6H), 7,45 (s, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 4$ Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

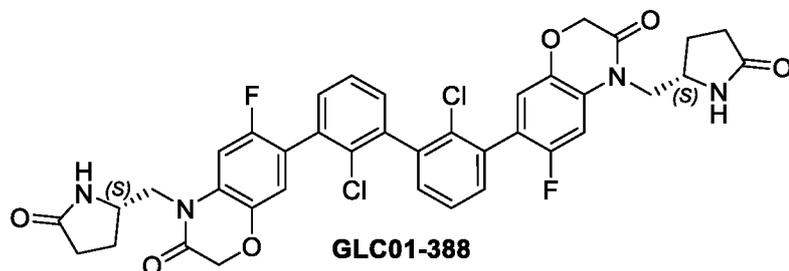
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{36}H_{26}F_4Cl_2N_6O_6$; $[M+H]^+$: 785,12, найдено: 785,12.



1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,13 (s, 2H), 7,86 (s, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 6H), 7,46 (dd, $J = 5,9, 3,6$ Гц, 2H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 4,05 (dd, $J = 13,2, 6,6$ Гц,

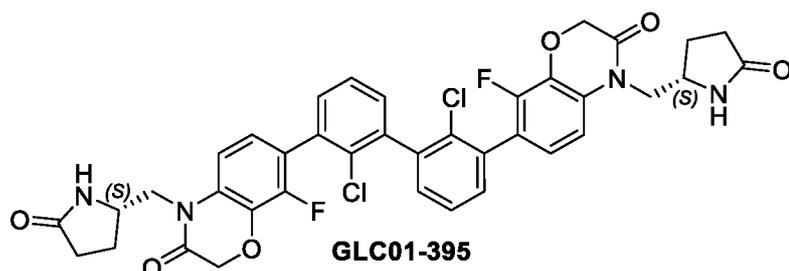
2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 2,20 (q, $J = 10,8$ Гц, 4H), 2,08 (dd, $J = 11,3, 3,9$ Гц, 4H), 1,53 (s, 6H), 1,48 (s, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{38}Cl_2N_6O_6$; $[M+H]^+$: 769,23, найдено: 769,50.



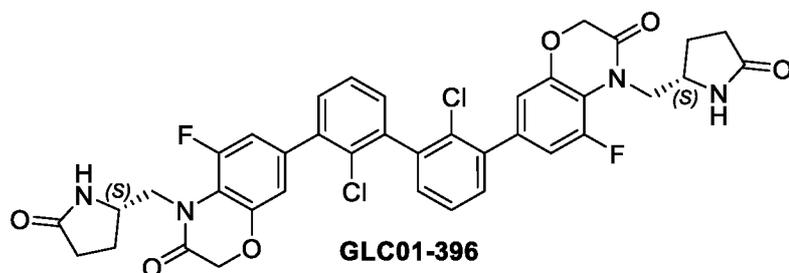
1H NMR (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 2H), 7,53 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 7,48 – 7,42 (m, 4H), 7,31 (t, $J = 10,8$ Гц, 2H), 7,05 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,05 – 3,87 (m, 6H), 2,33 – 2,23 (m, 2H), 2,20 – 2,04 (m, 4H), 1,77 (dd, $J = 13,6, 7,7$ Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 747,15, найдено: 747,10



1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, $J = 2,9$ Гц, 2H), 7,54 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,1$ Гц, 4H), 7,19 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,04 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,81 (d, $J = 14,7$ Гц, 4H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,93 (d, $J = 12,0$ Гц, 4H), 2,34 – 2,23 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 4H), 1,77 (dd, $J = 13,2, 8,2$ Гц, 2H).

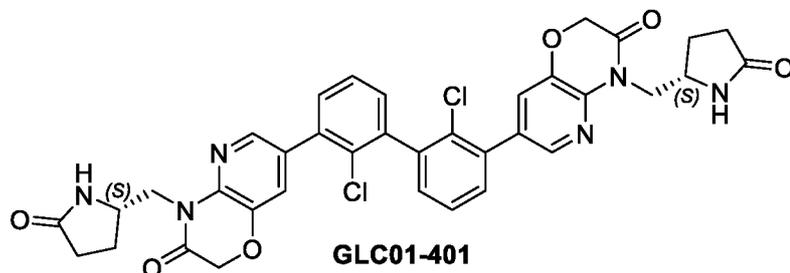
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 747,15, найдено: 747,11



1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (s, 2H), 7,51 (dt, $J = 14,3, 7,2$ Гц, 4H), 7,42 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J = 14,0$ Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 4,74 – 4,67 (m, 4H),

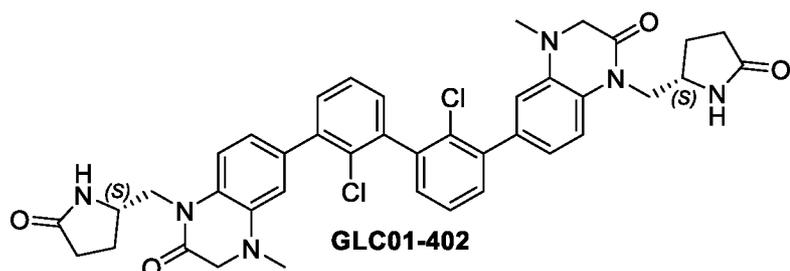
4,10 (dd, $J = 14,3, 7,5$ Гц, 2H), 3,98 – 3,85 (m, 4H), 2,19 (t, $J = 9,6$ Гц, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 4H), 1,70 (dd, $J = 16,5, 7,0$ Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{30}Cl_2F_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 747,15, найдено: 747,15



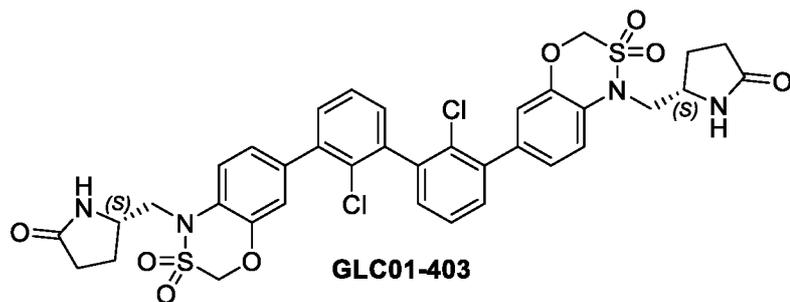
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,81 (s, 2H), 7,62-7,75 (m, 6H), 4,78 (s, 4H), 4,22 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 4$ Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{36}H_{30}Cl_2N_6O_6$; $[M+H]^+$: 713,16, найдено: 713,16.



1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,93 (s, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 2H), 7,71 (s, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 4H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 4,41 (dd, $J = 14,0, 8,6$ Гц, 2H), 4,23 (dd, $J = 13,8, 5,3$ Гц, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 3,50 (s, 6H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 3H), 2,25 – 2,06 (m, 5H), 1,92 – 1,84 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{38}Cl_2N_6O_4$; $[M+H]^+$: 737,23, найдено: 737,52

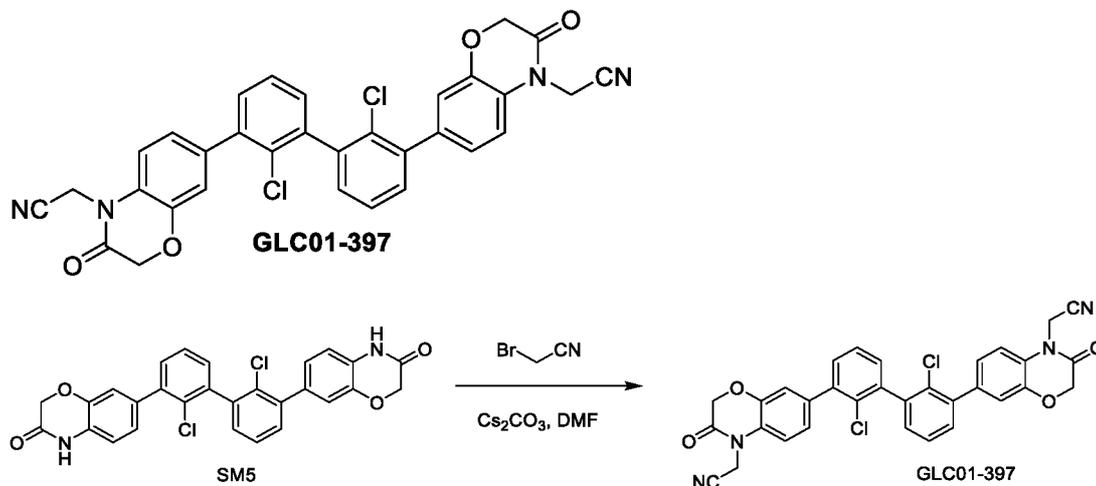


^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,71 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 7,62-7,75 (m, 6H), 4,78 (s, 4H), 4,22 (m, 2H), 4,06 (dd, $J = 4$ Гц, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 715,15, найдено: 715,15.

Пример 10 (Получение того же ядра с другой стороны)

10А. Получение 2,2'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-оксо-2,3-дигидро-4Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7,4-диил))диацетонитрила

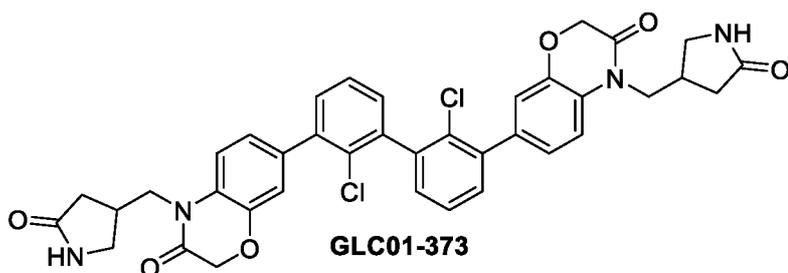


Смесь соединения SM5 (100 мг, 1 экв.), Cs_2CO_3 (251 мг, 4,0 экв.), бромацетонитрила (69 мг, 3,0 экв.) в DMF перемешивали при температуре 40 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали ЕА. Комбинированные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке ($\text{DCM}/\text{MeOH}=20/1$) с получением названного Соединения 397 (92 мг, выход: 67,6%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,54-7,46 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,25 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,84 (s, 2H).

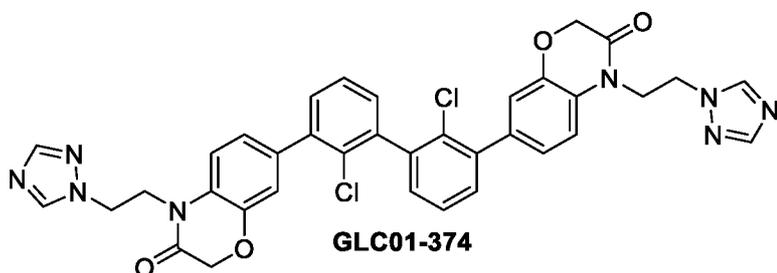
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 595,09, найдено: 595,40.

10В. Следуя указанной выше процедуре, соединение может быть получено из другой бромистой боковой цепи



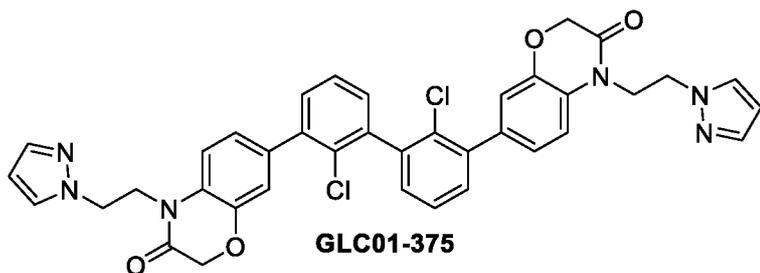
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₂Cl₂N₄O₆; [M+H]⁺: 711,18, найдено: 711,47.



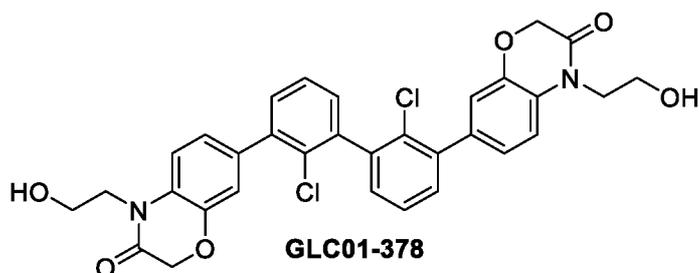
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 1H), 7,12-7,08 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 4,33 (t, J = 6,1 Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₆H₂₈Cl₂N₈O₄; [M+H]⁺: 707,17, найдено: 707,43.



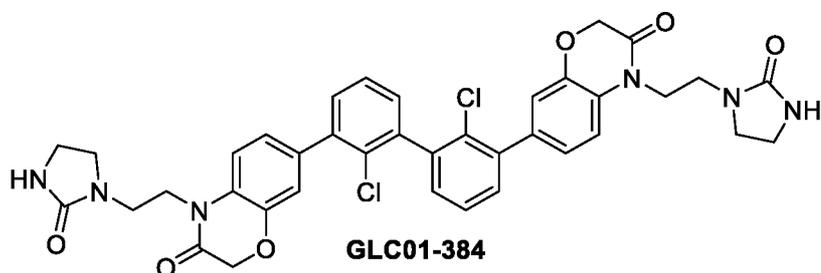
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,18 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 4,40 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,28 (t, J = 6,2 Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₀Cl₂N₆O₄; [M+H]⁺: 705,18, найдено: 705,42.



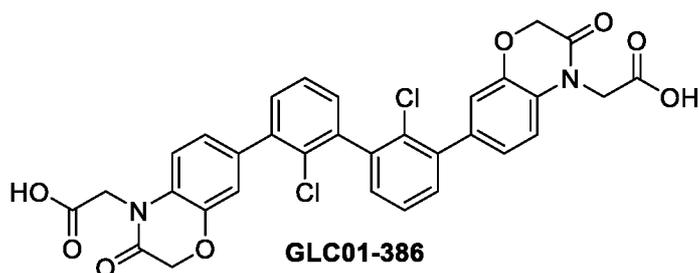
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,50 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (dd, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,93 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,00 (t, J = 6,1 Гц, 4H), 3,65 – 3,59 (m, 4H)..

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₂H₂₆Cl₂N₂O₆; [M+H]⁺: 605,12, найдено: 605,50



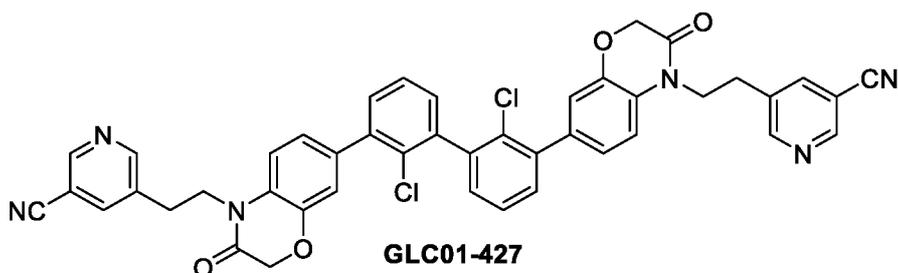
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,43 (dd, J = 9,0, 6,8 Гц, 2H), 3,31 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,17 (dd, J = 8,9, 6,8 Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₄Cl₂N₆O₆; [M+H]⁺: 741,20, найдено: 741,50.



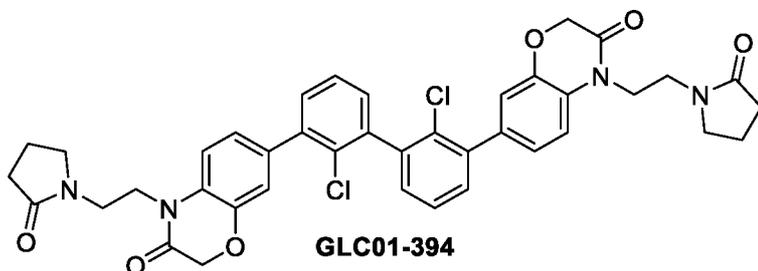
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₂H₂₂Cl₂N₂O₈; [M+H]⁺: 633,08, найдено: 633,37.



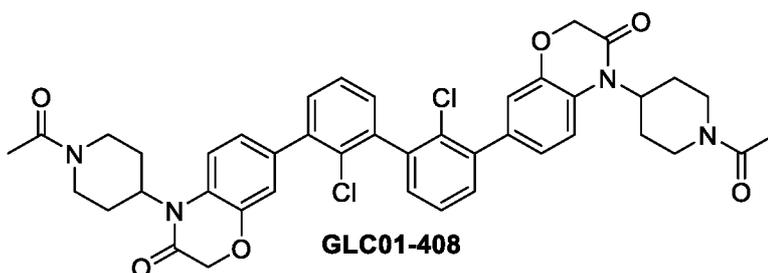
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 8,74 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 8,28 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,44 – 7,39 (m, 4H), 7,16 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,67 (s, 4H), 4,23 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 3,01 (t, J = 7,3 Гц, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₄H₃₀Cl₂N₆O₄; [M+H]⁺: 777,17, найдено: 777,45



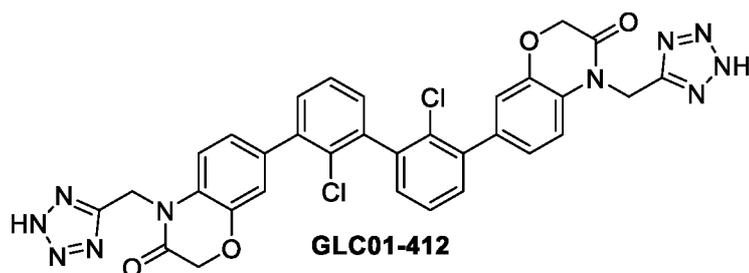
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,14 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,75 (s, 4H), 3,75 – 3,67 (m, 4H), 3,24 – 3,17 (m, 4H), 3,08 – 3,02 (m, 4H), 2,34 – 2,16 (m, 4H), 1,97 – 2,01 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₀H₃₆Cl₂N₄O₆; [M+H]⁺: 739,20, найдено: 739,50



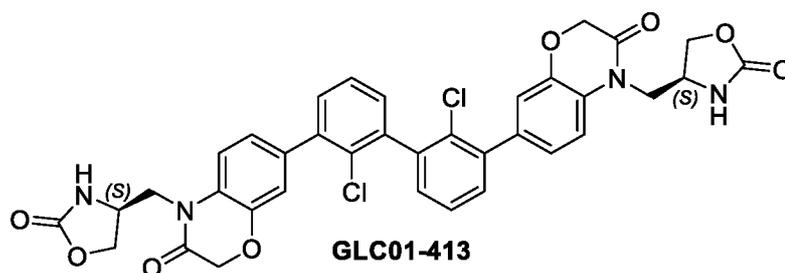
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,52 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 4,39 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,70-2,53 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,86-1,71 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₂H₄₀Cl₂N₄O₆; [M+H]⁺: 767,24, найдено: 767,56.



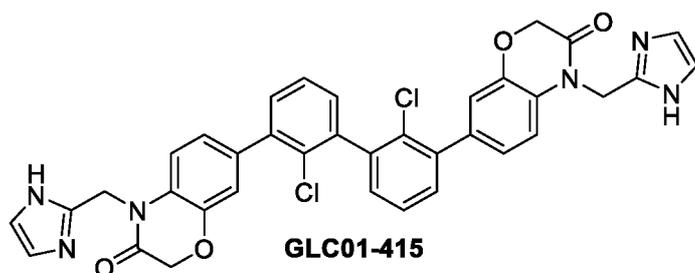
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53-7,31 (m, 4H), 7,25 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,77 (s, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₂H₂₂Cl₂N₁₀O₄; [M+H]⁺: 681,13, найдено: 681,41.



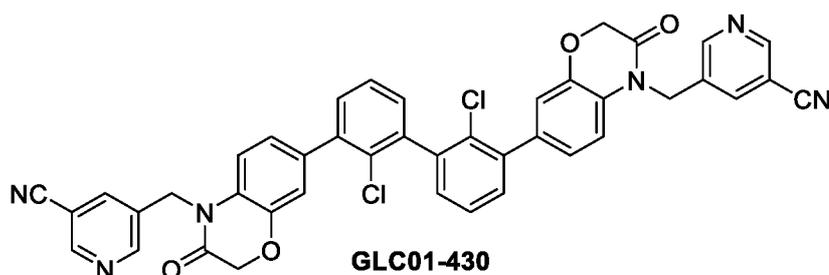
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 4,41 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4,20-4,08 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 1H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₆H₂₈Cl₂N₄O₈; [M+H]⁺: 715,14, найдено: 715,42.



¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,78 (s, 2H), 7,50 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,45 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,14 (dd, J = 8,6, 1,8 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 2,1 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 5,4, 2,8 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 4H),

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₆H₂₆Cl₂N₆O₄; [M+H]⁺: 677,14, найдено: 677,43

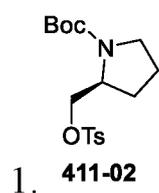
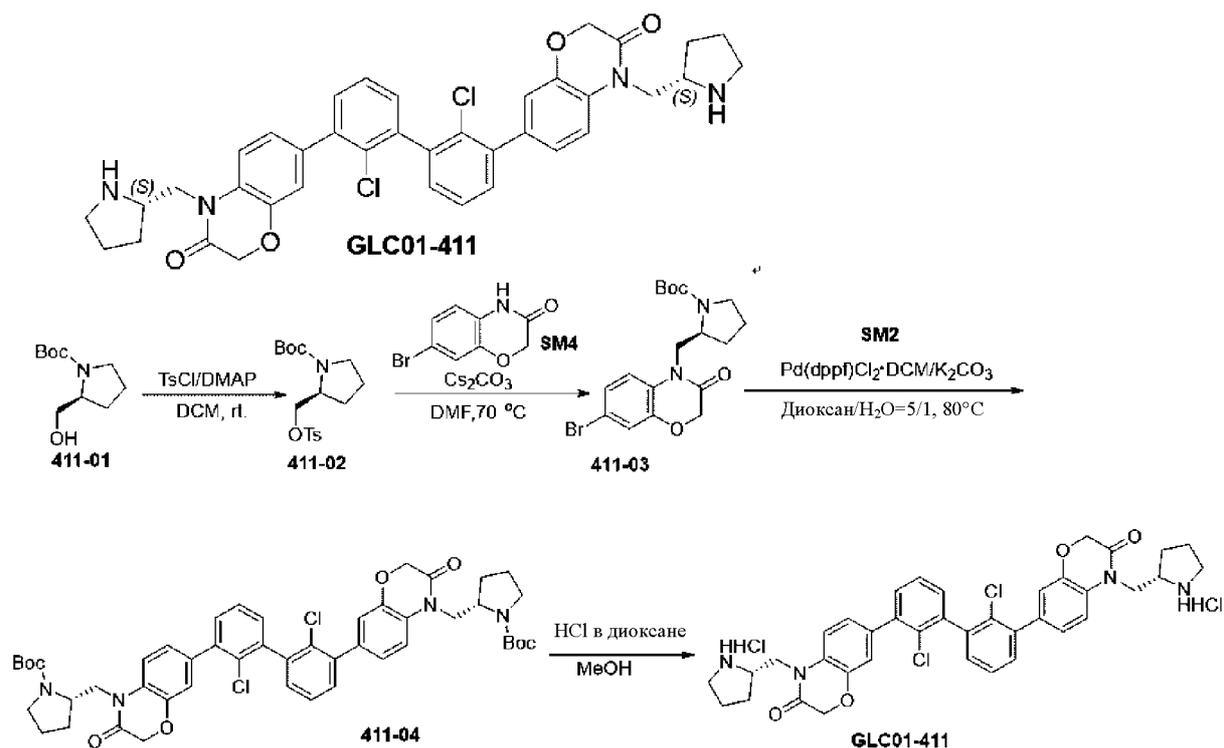


¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,91 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,29 (q, J = 2,4 Гц, 1H), 7,47 (dq, J = 7,7, 4,2 Гц, 1H), 7,42 (dt, J = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (dt, J = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 5,27 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 4,91 (d, J = 4,2 Гц, 2H).

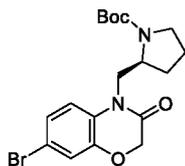
ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₂H₂₆Cl₂N₆O₄; [M+H]⁺: 749,15, найдено: 749,44.

Пример 11 (то же ядро с другой стороны)

11А. Получение 7,7'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4-(((S)-пирролидин-2-ил)метил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она)

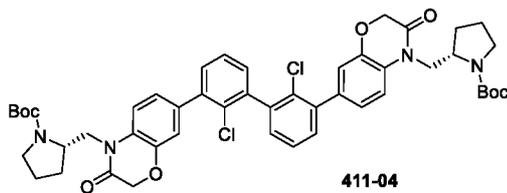


К перемешанному раствору 411-01 (500 мг, 2,49 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TosCl (567 мг, 2,98 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (502 мг, 4,97 ммоль, 2,0 экв.) с последующим добавлением DMAP (30 мг, 0,249 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч. В реакцию добавляли воду и DCM и разделяли, органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток (950 мг, выход: 107%) использовали непосредственно на следующем этапе.



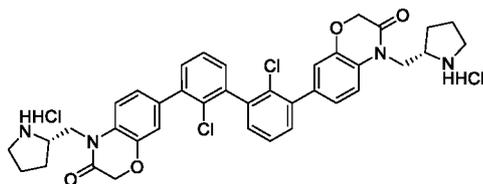
2. 411-03

К перемешанному раствору SM4 (117 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли 411-02 (219 мг, 0,62 ммоль, 1,2 экв.) и CS₂CO₃ (337 мг, 1,03 ммоль, 2,0 экв.) при температуре окружающей среды. Затем полученную смесь перемешивали при температуре 70 °С в течение ночи. Реакцию гасили водой, экстрагировали EA. Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством ргеп-TLC (PE/EA=4/1) с получением желаемого продукта (105 мг, выход: 50%) в виде масла светло-желтого цвета.



3.

В раствор 411-03 (105 мг, 0,26 ммоль, 2,2 экв.) и SM2 (55 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (19 мг, 0,024 ммоль, 0,2 экв.), K₂CO₃ (64 мг, 0,48 ммоль, 4,0 эквив.) в атмосфере N₂. Затем конечную смесь нагревали при температуре 80 °С для перемешивания в течение 2 ч. Ее охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и экстрагировали EA дважды, объединенную органическую фазу промывали соляным раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали посредством ргеп-TLC (DCM/MeOH=15/1) с получением желаемого продукта (50 мг, выход: 49%) в виде твердого вещества белого цвета.



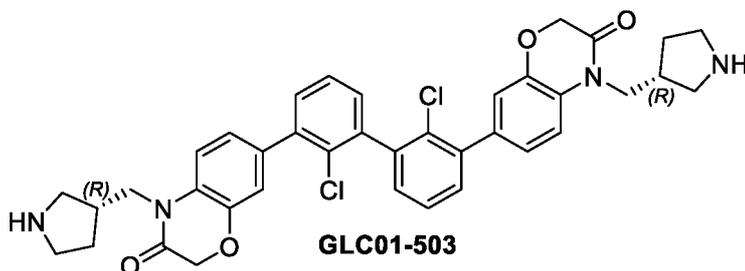
4.

В перемешанный раствор 411-03 (50 мг, 0,056 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли HCl в диоксане (1 мл, 4M), затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции растворитель удаляли посредством пониженного давления и сушили лиофилизацией с получением желаемого продукта (36 мг, выход: 95%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 2H), 8,72 (s, 2H), 7,52 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48 – 7,43 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 4H), 4,78 (t, J = 8,6 Гц, 4H), 4,35 (dd, J = 15,0, 7,8 Гц, 2H), 4,24 (dd, J = 14,9, 5,0 Гц, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,17 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 4H), 1,71 (dt, J = 18,8, 9,3 Гц, 2H).

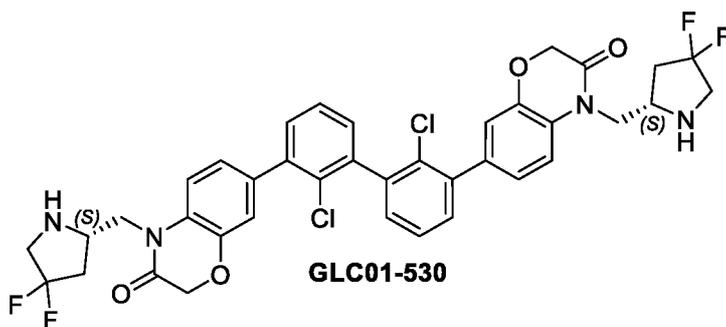
ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₆Cl₂N₄O₄ (свободная форма); [M+H]⁺: 683,2, найдено: 683,2

11В. Также могут быть получены следующие соединения:



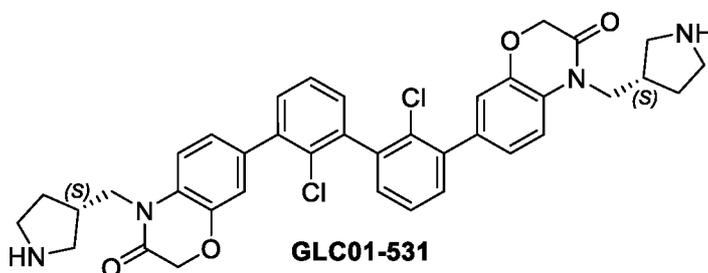
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 4H), 7,51 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,13 (s, 2H), 4,73 (d, J = 12,0 Гц, 4H), 4,08 (ddd, J = 41,2, 14,4, 7,4 Гц, 4H), 3,32 – 3,23 (m, 4H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,98 – 2,89 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 15,2, 7,7 Гц, 2H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,69 (dq, J = 16,8, 8,4 Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₆Cl₂N₄O₄ (свободная форма); [M+H]⁺: 683,2, найдено: 683,2



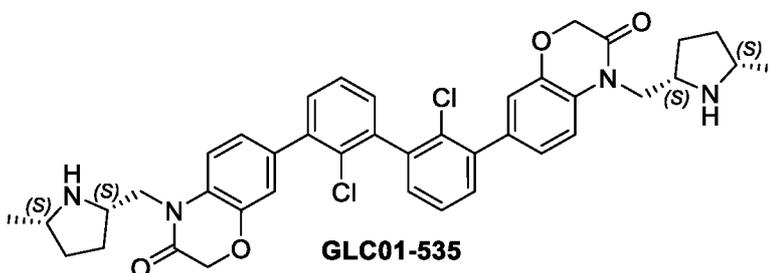
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,35 (s, 2H), 9,63 (s, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 6H), 7,41 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,81 – 4,72 (m, 4H), 4,45 (dd, J = 15,2, 7,8 Гц, 2H), 4,28 (dd, J = 15,2, 4,7 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 24,5, 11,5 Гц, 2H), 3,73 – 3,54 (m, 4H), 2,92 (d, J = 14,7 Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₂C₁₂F₄N₄O₄ (свободная форма); [M+H]⁺: 755,2, найдено: 755,2



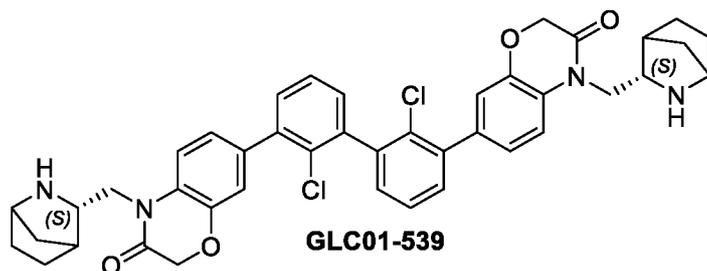
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,25 (s, 4H), 7,51 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,13 (s, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,08 (ddd, J = 41,0, 14,5, 7,4 Гц, 4H), 3,31 – 3,22 (m, 4H), 3,11 (dd, J = 11,9, 5,8 Гц, 2H), 2,94 (td, J = 13,5, 6,5 Гц, 2H), 2,66 (dd, J = 15,2, 7,6 Гц, 2H), 2,04 (dt, J = 12,6, 6,4 Гц, 2H), 1,69 (dq, J = 16,7, 8,3 Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₃₈H₃₆C₁₂N₄O₄ (свободная форма); [M+H]⁺: 683,2, найдено: 683,2



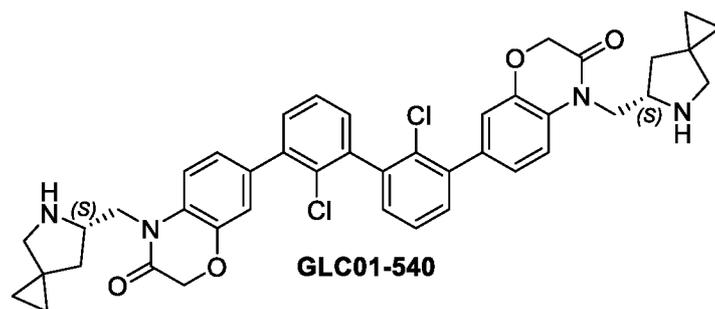
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 2H), 8,51 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,47 – 7,40 (m, 6H), 7,16 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,77 (s, 4H), 4,42 (dd, J = 15,4, 8,2 Гц, 2H), 4,19 (dd, J = 15,0, 4,3 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,21 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 2,14 – 2,06 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 13,9, 8,4 Гц, 2H), 1,67 – 1,59 (m, 2H), 1,33 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_4$ (свободная форма); $[M+H]^+$: 711,2, найдено: 711,2



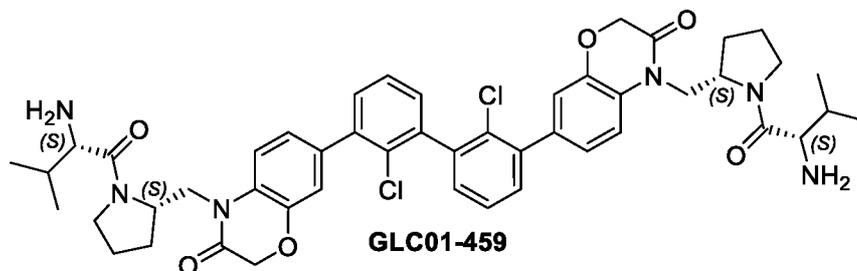
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,14 (s, 2H), 8,87 (s, 2H), 7,52 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,43 – 7,38 (m, 4H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,15 (s, 2H), 4,77 (dd, $J = 31,2, 15,1$ Гц, 4H), 4,39 – 4,30 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,91 (d, $J = 14,2$ Гц, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,95 (d, $J = 10,9$ Гц, 2H), 1,73 (dd, $J = 18,0, 10,2$ Гц, 2H), 1,62 (dd, $J = 18,2, 9,8$ Гц, 6H), 1,33 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 1,23 (s, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_4$ (свободная форма); $[M+H]^+$: 735,2, найдено: 735,2



1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,82 (s, 2H), 9,03 (s, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 6H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 15,5$ Гц, 4H), 4,41 – 4,30 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,11 – 3,05 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 4H), 0,74 – 0,61 (m, 8H).

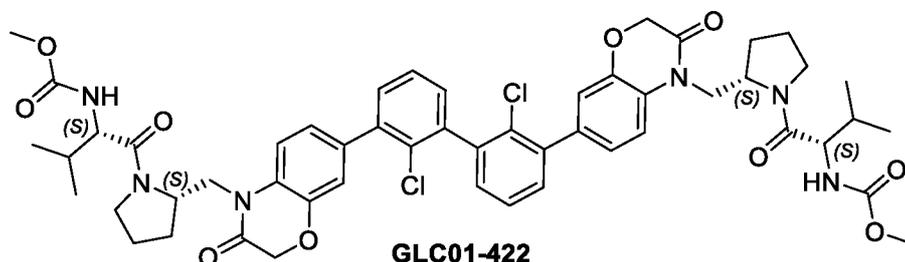
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_4$ (свободная форма); $[M+H]^+$: 735,2, найдено: 735,2



1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 6H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,72 (dd, $J = 39,8, 15,0$ Гц, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,27 – 4,19 (m, 2H), 3,95 (d, $J = 4,6$ Гц,

2H), 3,80 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 4H), 2,11 (d, $J = 5,7$ Гц, 4H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{48}H_{54}Cl_2N_6O_6$ (свободная форма); $[M+H]^+$: 881,4, найдено: 881,4

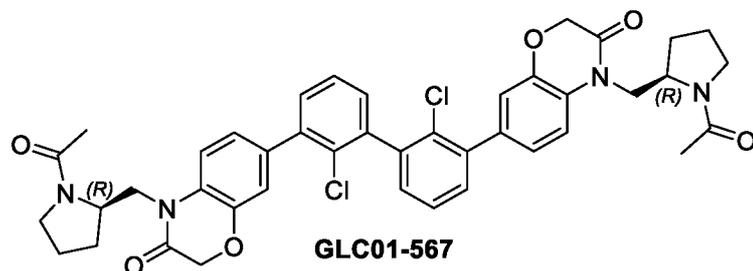


1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,09 (s, 2H), 4,72 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,27 – 4,19 (m, 2H), 3,95 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 3,80 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,68 – 3,56 (m, 4H), 2,11 (d, $J = 5,7$ Гц, 4H), 1,97 – 1,89 (m, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Гц, 6H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{52}H_{58}Cl_2N_6O_{10}$; $[M+H]^+$: 997,4, найдено: 997,4

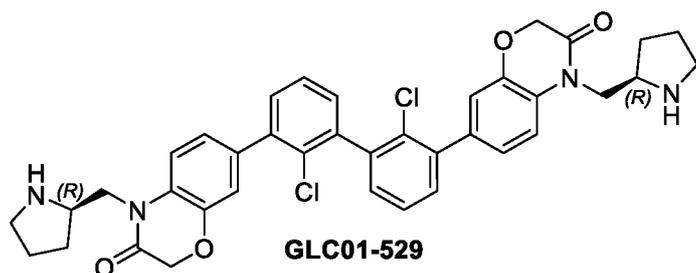
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 2H), 8,84 (s, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 6H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,76 (t, $J = 10,6$ Гц, 4H), 4,35 (ddd, $J = 20,6, 17,7, 8,9$ Гц, 8H), 3,91 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,00 – 2,93 (m, 2H), 2,09 (dd, $J = 12,9, 5,0$ Гц, 2H), 1,87 (td, $J = 12,8, 4,7$ Гц, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_6$ (свободная форма); $[M+H]^+$: 715,2, найдено: 715,2



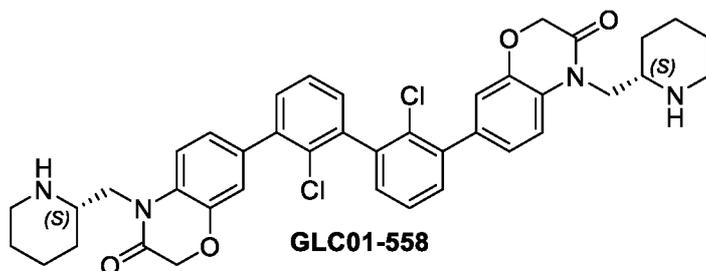
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,78 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,53 – 7,44 (m, 4H), 7,40 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,10 (s, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 4H), 4,24 (dd, $J = 24,9, 11,7$ Гц, 4H), 3,74 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,52 (t, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,38 (dd, $J = 17,3, 9,7$ Гц, 2H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,92 – 1,87 (m, 2H), 1,80 – 1,70 (m, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{42}H_{40}Cl_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 767,2, найдено: 767,2



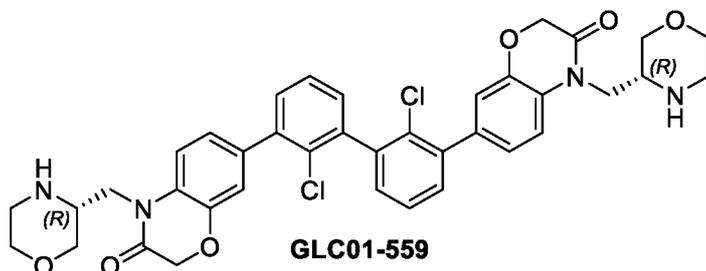
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,65 (br s, 1H), 8,76 (br s, 1H), 7,54-7,49 (m, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,31-3,04 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 2H), 1,94-1,66 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_4$; $[M+H]^+$: 683,22, найдено: 683,49.



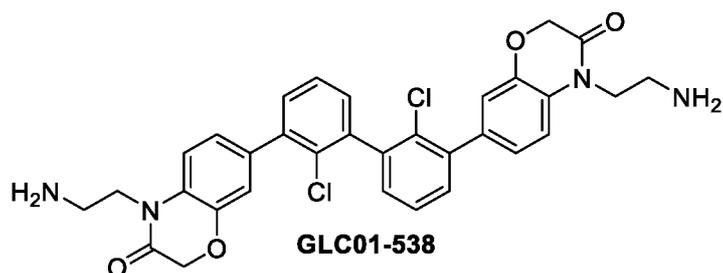
1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,07 (br s, 1H), 8,81 (br s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,35-4,01 (m, 2H), 3,30-3,31 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{40}Cl_2N_4O_4$; $[M+H]^+$: 711,25, найдено: 711,43



1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 4,36-4,25 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 2H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{38}H_{36}Cl_2N_4O_6$; $[M+H]^+$: 715,21, найдено: 715,39.

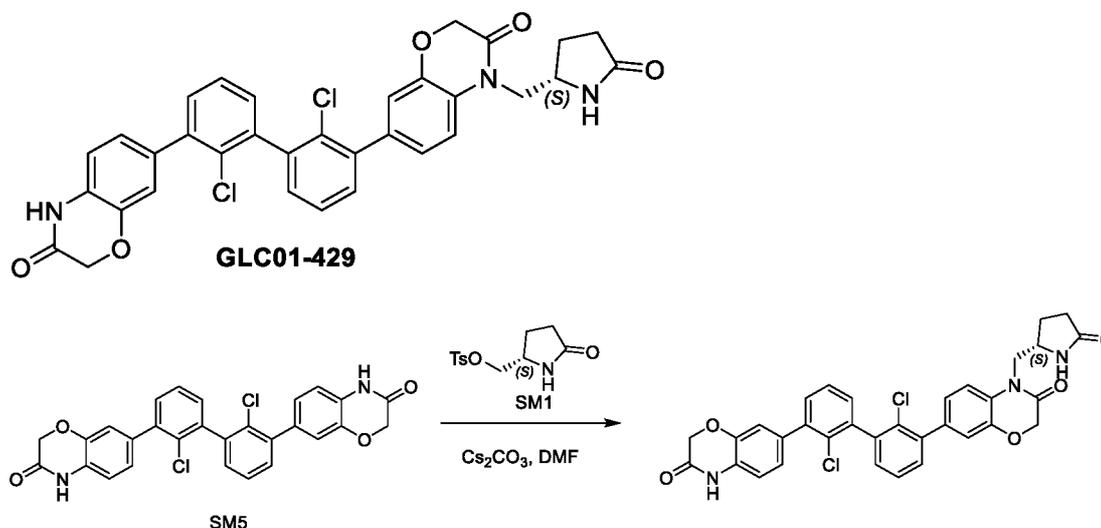


1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 6H), 7,52 (t, $J = 6$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,40 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 4$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,13 (s, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,19 (t, $J = 6$ Гц, 4H), 3,09 (t, $J = 6$ Гц, 4H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{32}H_{28}Cl_2N_4O_4$; $[M+H]^+$: 603,15, найдено: 603,15.

Пример 12 (асимметричное асимметричное)

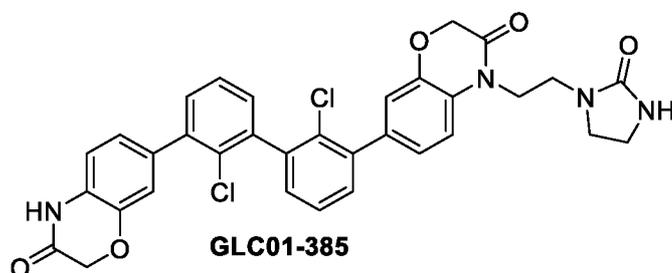
Получение **(S)**-7-(2,2'-дихлор-3'-(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-((5-оксопирролидин-2-ил)метил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она



SM5 (20,0 мг, 1 экв.), SM1 (10,4 мг, 1 экв.) и карбонат цезия (25 мг, 2 экв.) растворяли в DMF (1 мл). Реакцию проводили при температуре 40°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляли 5 мл воды и 5 мл ЕА для экстракции, а органическую фазу промывали водой и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали на колонке (DCM/MeOH=20/1) с получением названного Соединения 429 (11 мг, выход: 46,3%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,82 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,07-

7,02 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,04-3,92 (m, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 1H). ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{33}H_{25}Cl_2N_3O_5$; $[M+H]^+$: 614,13, найдено: 614,41

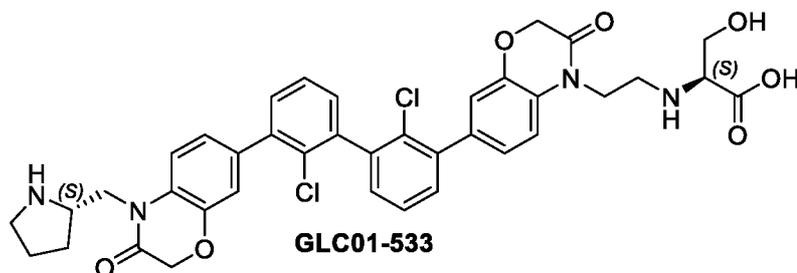
Следуя указанной выше процедуре, соединение 385 получали с помощью той же самой процедуры.



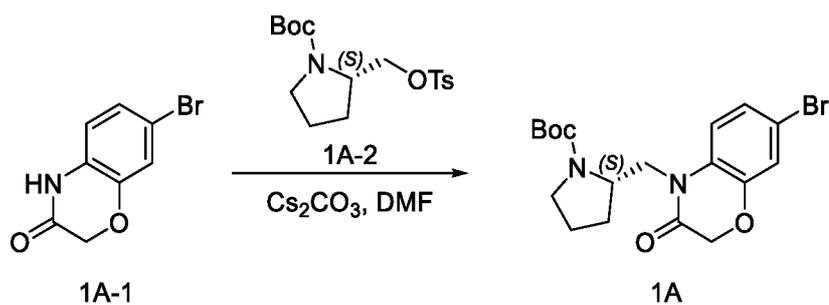
1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,82 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 3H), 7,43 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,17 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,05 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,31 (t, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,19-3,14 (m, 2H). ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{33}H_{26}Cl_2N_4O_5$; $[M+H]^+$: 629,14, найдено: 629,44

Пример 13

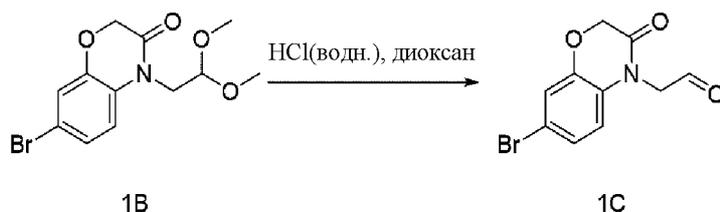
13А. Получение (2-(7-(2,2'-дихлор-3'-(3-оксо-4-(((S)-пирролидин-2-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)этил)-L-серина



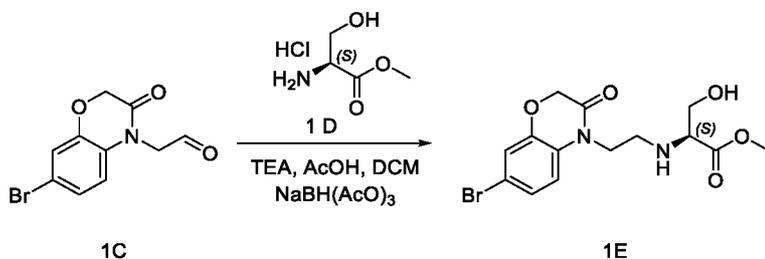
(а) Ссылаясь на следующее уравнение реакции, Соединение 1А-1 (0,35 г, 1,54 ммоль, 1 экв.), Соединение 1А-2 (1,10 г, 3,07 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат цезия (0,75 г, 2,30 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в DMF (10 мл). Реакцию проводили при температуре 60°C в течение 5 ч. После охлаждения добавляли 10 мл воды и 10 мл ЕА (этилацетата) для экстракции, и органическую фазу промывали водой и очищали на силикагеле, элюировали с РЕ/ЕА (об/об, 8:1) с получением Соединения 1А, трет-бутил (S)-2-((7-бром-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата. (0,35 г, выход: 55,5%)



(б) Ссылаясь на следующее уравнение реакции, соединение 1В (25 мг) растворяли в диоксане (0,5 мл), потом каплями добавляли раствор 1 N HCl (0,5 мл), температуру повышали до 85°C и реакцию проводили в течение 0,5 ч. Значение pH реакционного раствора регулировали в пределах от 7 до 8 путем добавления насыщенного раствора Na₂CO₃ и добавляли 10 мл EA для экстракции. Органическую фазу концентрировали с получением 1В (25 мг, выход: 107,0%).



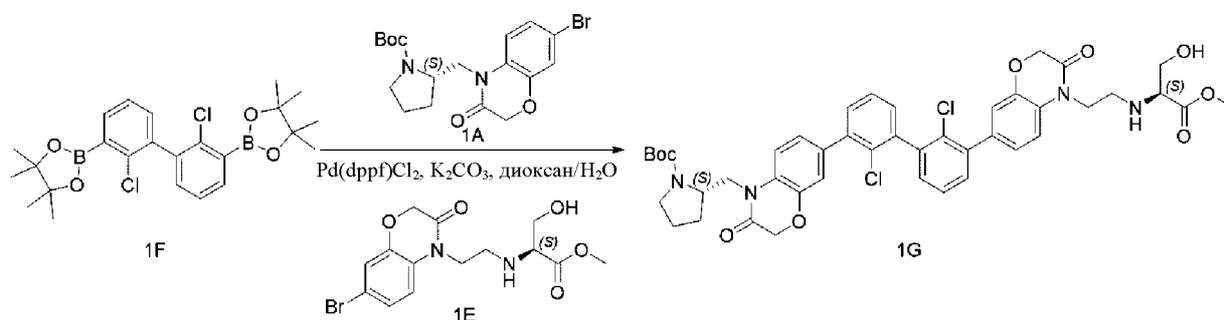
(в) Ссылаясь на следующее уравнение реакции, соединение 1С (25 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.), 1D (29 мг, 0,19 ммоль, 2 экв.), TEA (19 мг, 0,19 ммоль) и одну каплю AcOH растворяли в DCM (3 мл), и полученную смесь оставляли перемешиваться при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH(OAc)₃ (37 мг, 0,45 ммоль, 5 экв.) и реакцию проводили в течение 1 ч. Затем добавляли 10 мл H₂O и 10 мл DCM для экстракции. Органическую фазу концентрировали с получением 1С (25 мг, выход: 72%).



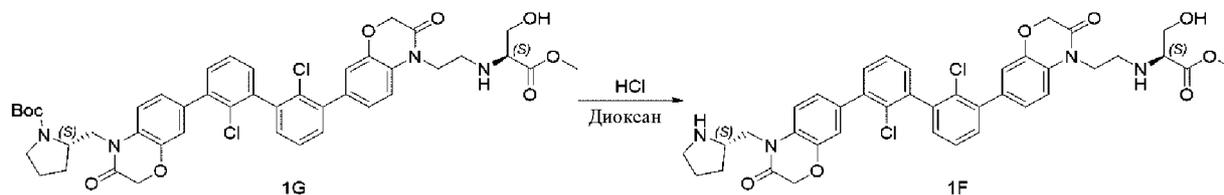
(г) Ссылаясь на следующее уравнение реакции, Соединение 1F (0,05 г, 0,11 ммоль, 1 экв.), 1A (0,043 г, 0,11 ммоль, 1 экв.), 1E (0,04 г, 0,11 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,008 г, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат калия (0,058 г, 0,42 ммоль, 4 экв.) растворяли в диоксане/H₂O (3 мл, об/об = 5:1). Реакцию

проводили при температуре 85°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения добавляли 10 мл воды и 10 мл ЕА для экстракции, и органическую фазу концентрировали и очищали посредством Prep-TLC (PE/EA= 1/1 элюирование) с получением Соединения 1G, трет-бутил (S)-2-((7-(2,2'-дихлор-3'-(4-(2-(((S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)этил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)метил)пирролидин-1-карбоксилата, 0,017 г, выход: 20%.

ЖХМС (ИЭР): вычислено для C₄₄H₄₆Cl₂N₄O₉; [M+H]⁺: 845,26, найдено: 845,26.



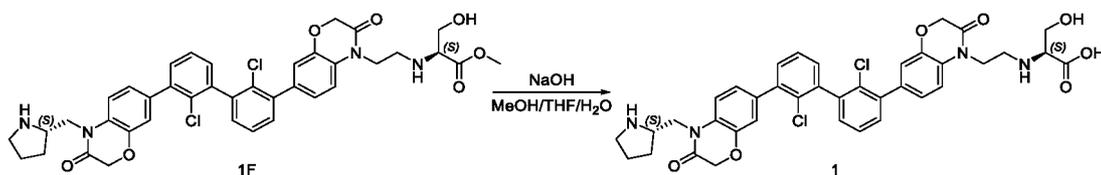
(д) Ссылаясь на следующее уравнение реакции, добавляли 1N HCl (1 мл) в раствор соединения 1G (17 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (1 мл) с последующим перемешиванием при к. т. в течение 3 ч. Затем в реакционную смесь добавляли Na₂CO₃(водн.) для нейтрализации непрореагировавшего HCl. Реакционную смесь экстрагировали с ЕА и водой. Органическую фазу концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 1F (10 мг, выход: 67%).



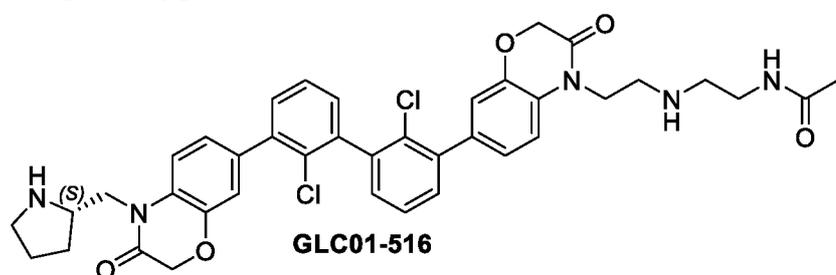
(е) Ссылаясь на следующее уравнение реакции, добавляли NaOH (0,5 мл, 0,26М в воде) в раствор 1F (10 мг, 0,013 ммоль) в MeOH/THF (3 мл, 2:1) с последующим перемешиванием при к. т. в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли HCl(1M) для нейтрализации непрореагировавшего NaOH. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением названного соединения 1. (7,4 мг, выход: 75,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,08 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,53-7,36 (m, 8H), 7,19-7,12 (m, 4H), 5,58 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,32-4,13 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,70 (m, 1H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 731,21, найдено: 731,21.

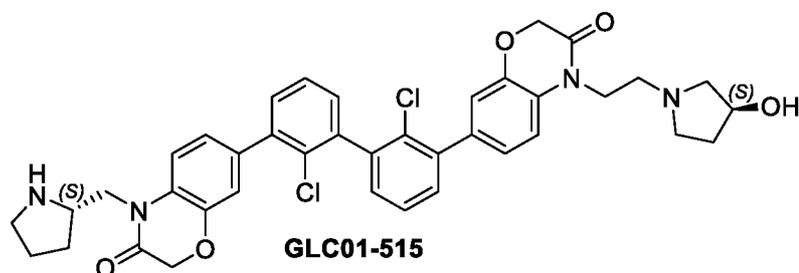


13В. Следующие соединения получали с использованием той же самой процедуры



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,14 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,19 (dd, $J = 12,0$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,31 (m, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,70 (m, 1H)

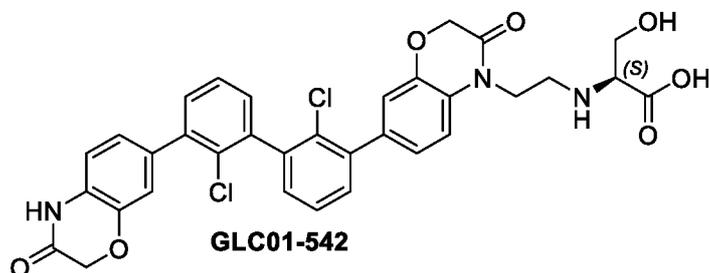
ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 728,23, найдено: 728,23.



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,06-3,89 (m, 3H),

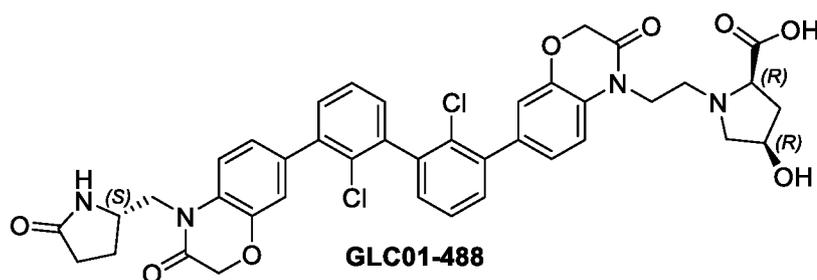
3,78-3,66 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,27-3,03 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{39}H_{38}Cl_2N_4O_5$; $[M+H]^+$: 713,22, найдено: 713,22.



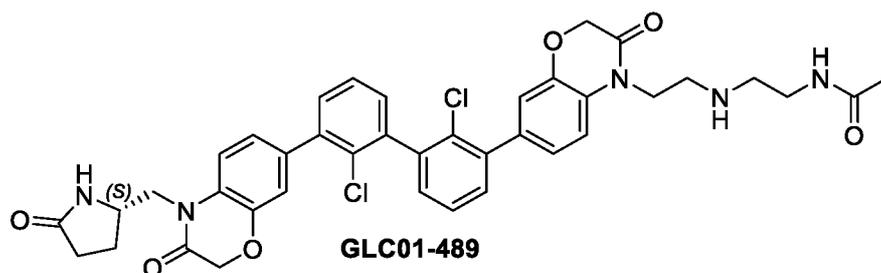
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,84 (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 7H), 7,17-6,97 (m, 5H), 4,71 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,15 (t, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,70-3,62 (m, 3H), 3,05-2,99 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{33}H_{27}Cl_2N_3O_7$; $[M+H]^+$: 648,12, найдено: 648,12.



1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,01 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,22 (t, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,29 (t, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,27-3,25 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $C_{40}H_{36}Cl_2N_4O_8$; $[M+H]^+$: 771,19, найдено: 771,19.



1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,61 (s, 2H), 8,14 (t, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H),

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,76 (br s, 1H), 7,53-7,44 (m, 4H), 7,42-7,32 (m, 4H), 7,18-7,10(m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,04-3,70 (m, 4H), 3,31-3,04 (m, 2H), 2,40-1,66 (m, 8H).

ЖХМС (ИЭР): вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 697,20, найдено: 697,47.

Пример 14

Анализ связывания PD-1/PD-L1 посредством гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF)

Анализы проводили в стандартном черном 384-луночном полистироловом планшете с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала последовательно разводили в DMSO, а затем добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация DMSO в анализе составляла 1%. Анализы проводили при температуре 25° С в фосфатно-солевом буферном растворе (pH 7,4) с 0,05% Tween-20 и 0,1% BSA. Рекombинантный белок PD-L1 человека (19-238) с меткой His на С-конце был приобретен у компании AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекombинантный белок PD-1 человека (25-167) с меткой Fe на С-конце также был приобретен у компании AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в аналитическом буфере и 10 мкл добавляли в лунку планшета. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с ингибиторами в течение 40 минут. После инкубации добавляли 10 мкл буфера обнаружения HTRF с добавлением античеловеческого IgG, меченого криптатом европия (PerkinElmer-AD0212), специфического для Fe, и антитела против His, конъюгированного с SureLight®-аллофикоцианином (APC, PerkinElmer-AD0059H). После центрифугирования планшет инкубировали при температуре 25° С в течение 60 мин перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (соотношение 665 нм/620 нм). Конечные концентрации в анализе составляли - 3 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ меченого европием античеловеческого IgG и 20 нМ аллофикоцианина против His. Определение IC_{50} осуществляли путем приближения кривой процента контрольной активности к логарифму концентрации ингибитора.

Таблица 1

Ид. номер соединения	HTRF IC₅₀ (нм)	Ид. номер соединения	HTRF IC₅₀ (нм)	Ид. номер соединения	HTRF IC₅₀ (нм)
281	26,74	454	1,42	523	10,89
303	187,43	457	8,78	527	9,41
338	1,46	458	1686,1	528	5,04
448	5,45	459	435,78	529	8,62
354	2184,69	460	9,9	530	76,88
361	1,75	461	4,06	531	7,22
363	2,16	465	3,58	533	7,11
372	3000	466	5	535	4,41
373	3,79	468	4,9	536	4,31
374	68,16	469	4,02	538	8,18
375	2707,11	470	2,28	539	7,73
376	199,54	471	4,7	540	10,5
378	69,66	472	5,27	542	5,24
381	145,86	475	3,23	545	4,81
382	3000	476	5,22	550	3,96
384	260,37	478	8,76	551	2,64
385	263,89	479	6,02	552	7,25
386	3000	480	5,48	554	5,51
388	1,1	481	4,69	557	5,33
394	470,58	482	6,72	558	10,64
395	6,26	483	6,31	559	8,98
396	11,66	484	6,53	560	7,78
397	304,73	486	1382,63	561	8,95
401	9,78	487	650,11	563	7,18
402	1,98	488	6,2	568	11,27
403	191,26	489	6,31	570	10,87
408	571,47	490	3,51	571	16,04
411	6,14	491	5,22	573	287,3
412	3000	492	3,15	576	10,94
413	7,05	493	5,59	585	10,87
414	737,11	494	6,95	588	7,35
415	103,69	500	10,69	590	6,04
422	3000	503	4,19	591	17,8
427	68,65	513	8,23	596	6,47
429	20,81	514	4,46	597	10,14
430	3000	515	8,71	607	13,89
445	5,01	516	10,5	608	28,1
449	3,89	517	7,46	614	7,7
450	6,47	518	7,19		

Пример 15

Интернализация PD-L1

1. Протокол эксперимента

День 1. Посев клеток: Клетки PD-L1/CHO-K1 расщепляли трипсином в колбе, затем подсчитывали количество клеток и разводили до 1×10^5 клеток/мл. Клетки высевали в 6-луночный планшет (Corning, #3516), 2 мл/лунка. Планшеты инкубировали при температуре 37 °С, 5% CO₂ инкубатор, в течение 24 часов.

День 2. Подготовка соединений и обработка клеток: Разводили GLC01-258 с 15 мМ до 0,5 мМ с использованием DMSO, а 15 мМ соединения последовательно разводили с 15 мМ ~15 нМ посредством DMSO, затем 500 раз разводили соединения с использованием аналитического буфера. Готовили 0,2% DMSO в аналитическом буфере, используемом для контроля растворителя и низкого контроля. Планшеты извлекали, отсасывали среду и утилизировали. В соответствующие лунки добавляли 2 мл разведенных соединений, контроля растворителя и низкого контроля. Затем планшеты инкубировали в течение 17 часов при температуре 37 °С, 5% CO₂ инкубатор.

День 3. Подготовка образцов для FACS: Через 17 часов инкубации среду отбрасывали и промывали PBS. Клетки в каждой лунке расщепляли трипсином. Супернатант центрифугировали и отбрасывали, затем клетки дважды промывали DPBS (Ca²⁺, Mg²⁺ свободный). Антитело 10-кратно разводили (PE-конъюгированное мышинное античеловеческое CD274) DPBS, затем добавляли окрашивающий раствор в образцы, обработанные соединениями, и образец контроля растворителя. В низкий контроль добавляли только DPBS без антитела. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут с защитой от света. Через 20 минут планшеты дважды промывали DPBS. Затем супернатант центрифугировали и отбрасывали. Клетки ресуспендировали посредством 300 мкл DPBS и образцы переносили в полистироловую трубку объемом 5 мл с круглым дном (Falcon, #352054), затем тестировали посредством BD FACSCanto. Образцы тестировали посредством BD FACSCanto.

2. Анализ данных

Сигнал PD-L1 контроля растворителя задавали как 100%, сигнал PD-L1 низкого контроля – как 0%. Затем вычисляли сигнал PD-L1 образцов, обработанных соединением

0% сигнал PD-L1: Низкий контроль, окрасившийся без анти-CD274

100% сигнал PD-L1: контроль растворителя, окрасившийся с анти-CD274

% активации интернализации PD-L1 = 1 - сигнал PD-L1 соединения.

Таблица 2

Ид. номер соединения	Интернализация	Ид. номер соединения	Интернализация	Ид. номер соединения	Интернализация
338	6,80%	481	8,70%	551	3,10%
363	5,50%	483	19,80%	552	4,90%
373	3,20%	500	19,50%	553	9,40%
388	6,10%	503	3,50%	554	23,20%
395	2,50%	517	22,80%	557	20,30%
402	2,40%	523	73,90%	560	3,10%
411	66,90%	528	13,30%	561	5,30%
445	20,50%	529	98,10%	563	25,50%
449	12,20%	530	1,60%	585	39,00%
454	5,20%	533	32,70%	588	2,00%
460	1,90%	535	21,00%	590	3,50%
465	67,00%	536	7,90%	596	2,90%
468	20,90%	538	3,60%	608	2,60%
470	20,90%	539	11,60%	613	4,80%
472	17,20%	540	10,60%	614	45,70%
475	31,50%	542	3,30%	620	43,90%
476	6,10%	545	7,80%		
480	5,70%	550	3,00%		

Пример 16

Димеризация PD-L1

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия для определения того, могут ли они специфически димеризировать внеклеточные домены PD-L1.

(1) Разведение соединения 1:3 последовательно в DMSO для каждой колонки для 10+0 пац. (см. карту планшета для разведения)

(2) Перенос 0,2 мкл раствора соединений в каждый ряд 384-луночного аналитического планшета с использованием Echo, при этом каждая колонка содержит 2 повторения (см. карту планшета для разведения).

(3) Добавление 20 мкл приготовленной смеси, содержащей раствор PDL1-Eu и PDL1-A2, в аналитический планшет, центрифугирование со скоростью 1000 об/мин в течение 1 мин.

(4) Инкубация при температуре 25°C в течение 120 мин.

(5) Считывание сигнала флуоресценции на планшет-ридере Envision 2104.

(6) Считывание сигнала соотношения (665 нм/615 нм) на Envision.

(7) Анализ исходных данных, используя уравнение (V. анализ данных)

Таблица 3

Ид. номер соединения	Димеризация EC ₅₀ (нм)	Ид. номер соединения	Димеризация EC ₅₀ (нм)	Ид. номер соединения	Димеризация EC ₅₀ (нм)
411	356,8	535	354,3	596	121,3
454	326,4	550	224,7	614	50,36
465	77,9	554	55,82	620	61,6
472	358,6	563	37,71	641	58,11
523	1330	585	130,3	648	59,15
528	174,9	588	154,4	649	63,7
533	90,96	590	220,1		

Пример 17

Анализ по клеткам-репортерам PDL1 Jurkat-NFAT

а . Приготовление Her3B-OS8-hPDL1

1. Клетки Her3B-OS8-hPDL1 культивировали в среде 1640, в которую было добавлено 10 % фетальной бычьей сыворотки, 1 % пенициллина и стрептомицин, в которую также добавляли 100 мкг/мл G418 и Гигромицин В.

2. Клетки ресуспендировали со средой RPMI 1640, содержащей 10% FBS, а плотность клеток регулировали до значения 1,25E5 клеток/мл.

3. Клетки высевали в 96-луночный планшет с плоским дном (1,25E4 клеток/100 мкл/лунка).

б. Приготовление растворов соединений

4. Среду удаляли из предварительно высеянных клеток Her3B-OS8-PDL1. Промывали один раз 200 мкл аналитической среды.

5. Готовили растворы соединений в среде RPMI 1640 с 10% FBS согласно схеме.

6. Добавляли соединения в каждую лунку в объеме 50 мкл в 9 концентрациях (3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 и 0,0003 мкМ)}. В качестве положительного контроля добавляли препарат Китруда в концентрации 5 мкг/мл.

7. Инкубировали в течение 20-30 мин при температуре 37 °С, 5 % CO₂.

в. Приготовление Jurkat-NFAT-PD1

8. Клетки Jurkat-NFAT-PD1 культивировали в среде 1640, в которую было добавлено 10 % фетальной бычьей сыворотки, 1 % пенициллина и стрептомицин, в которую также добавляли 1000 мкг/мл Гигромицина В и 0,3 мкг/мл пурамицина.

9. Во второй день анализа клетки ресуспендировали со средой RPMI 1640, содержащей 10% FBS, а плотность клеток регулировали до значения 2,5E5 клеток/мл.

10. Высевали клетки в 96-луночный планшет с плоским дном (1,25E4 клеток/50 мкл/лунка).

11. Инкубировали аналитический планшет в условиях влажности при температуре 37 °С, 5 % CO₂ инкубатор, в течение 6 часов.

12. Культивированные клетки уравнивали при комнатной температуре в течение 5-10 мин.

13. В каждую лунку добавляли равный объем (100 мкл/лунка) набора реактивов для анализа гена люциферазы ONE-Glo™, ждали по меньшей мере 3 минуты для того, чтобы обеспечить полный клеточный лизис и проводили измерение в люминометре.

Таблица 4

Ид. номер соединения	Jurkat-NFAT EC₅₀ (нМ)
465	0,3
529	111,1

Пример 18

А. Анализ совместного культивирования клеток Hep3B-OS8-hPDL1 и Т-клеток

Приготовление опухоли

1. Клетки Нер3В-OS8-hPDL1 культивировали в среде 1640, в которую было добавлено 10 % фетальной бычьей сыворотки, 1 % пенициллина и стрептомицин, в которую также добавляли 100 мкг/мл G418 и Гигромицин В.

2. Клетки Нер3В-OS8-hPDL1 собирали и обрабатывали 10 мкг/мл митомицина С при температуре 37 °С в течение 1,5 ч, а затем клетки тщательно промывали с помощью PBS четыре раза.

3. Клетки ресуспендировали со средой RPMI 1640, содержащей 10% FBS, а плотность клеток регулировали до значения 5E5 клеток/мл.

4. Высеивали клетки в 96-луночный планшет с плоским дном (2,5E4 клеток/50 мкл/луночка).

6. Выделение Т-клеток CD3+ (30 мл крови)

5. Образец крови человека, взятый у индивидуума-донора, разводили таким же объемом стерильного PBS, например, добавляли 25 мл стерильного PBS в 25 мл свежей цельной крови и в достаточной степени перемешивали путем легкого встряхивания.

6. Переносили 15 мл среды Lymphoprep в новую центрифужную пробирку объемом 50 мл.

7. Добавляли разведенный образец крови максимально аккуратно на поверхность среды Фиколл, чтобы убедиться в том, что имеется явная разделительная линия между двумя жидкостями, а соотношение объема между Фиколл и разведенной кровью (30 мл) составляет 1:2.

8. Аккуратно переносили пробирку в центрифугу при параметрах 1000 × г, 25 мин, 20 °С, с ускорением (5) и минимальным замедлением (0) во время центрифугирования.

9. После центрифугирования можно было наблюдать всего четыре границы, представляющие собой слои плазмы, моноклеарных клеток, среды Фиколл и эритроцитов сверх вниз, и максимально аккуратно переносили пробирку, чтобы эти четыре границы все еще были разделены. Второй слой моноклеарных клеток абсорбировали и перемещали в другую новую стерильную центрифужную пробирку, а также абсорбировали некоторый объем плазмы вместо среды Фиколл, если это обязательно.

10. Добавляли стерильный PBS в количестве, втрое превышающем объем РВМС в пробирке с РМВС.

11. Дважды промывали клетки 5-10 мл PBS перед подсчетом количества клеток с помощью цитометра. Проводили центрифугирование при $350 \times g$, 10 мин, 20 °C. Во время центрифугирования поддерживали настройки ускорения (5) и замедления (0).

12. Клетки ресуспендировали с рекомендованной средой и регулировали плотность PMBC до конечной концентрации 5×10^7 клеток/мл.

13. Выделяли Т-клетки CD3+ с помощью набора для выделения Т-клеток EasySep™ Human T Cell Isolation Kit (STEMCELL Technologies#17951) и клетки высевали в 96-луночный планшет с плоским дном (5×10^4 клеток/100 мкл/лунка). в. Приготовление растворов соединений

14. Готовили растворы соединений в среде RPMI 1640 с 10% FBS согласно схеме. 15. В каждую лунку добавляли соединения в объеме 50 мкл. {3 соединения (GLC01-258, GLC01-269, GLC01-465) в 7 концентрациях (0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 и 30 мкМ) и 6 соединений (GLC01-411, GLC01-292, GLC01-445, GLC01-475, GLC01-470 и GLC01-468) в одинаковой концентрации (1 мкМ)}.

16. В качестве положительного контроля добавляли препарат Китруда в концентрации 5 мкг/мл.

17. Инкубировали в течение 72 часов при температуре 37 °C, 5 % CO₂.

18. Супернатант собирали центрифугированием и измеряли IFN- γ посредством ELISA.

Таблица 5

Ид. номер соединения	EC ₅₀ опухоли и Т-клеток (нМ)
465	1,2
529	324,9
533	6,032
554	5,1

Пример 19

Исследование фармакокинетики на мышях

(1) Соединения взвешивали и растворяли в носителе 1 мг/мл 5% соллютола в соляном растворе, тщательно встряхивали и подвергали действию ультразвука для образования бесцветного прозрачного раствора. Этот раствор

давали перорально в дозе 10 мг/кг в группе из 3 мышей после ночного голодания.

(2) Проводили забор крови из подчелюстной вены и использовали гепарин натрия для торможения свертывания. После забора кровь помещали на лед, а плазму отделяли центрифугированием в течение 1 часа (условия центрифугирования: 8000 об/мин, 6 минут, 2-8°C). Моменты времени для забора образцов крови были 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа.

(3) Образцы помещали на хранение в морозильник при температуре -20°C. В образец плазмы (40 мкл) добавляли 160 мкл ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, встряхивали в течение 3 минут и центрифугировали со скоростью 11000 об/мин в течение 5 минут. 100 мкл супернатанта добавляли в 100 мкл воды, а 5 мкл супернатанта вводили в инструмент LC/MS/MS для выявления соединения (если соединение представляло собой сложный эфир, то была выявлена кислота).

Данные представлены в Таблице 6:

Таблица 6

Ид. номер соединения	Наблюдаемое соединение	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (ч)	AUC _{посл} едний (ч·нг/мл)	T _{1/2} (ч)
527	528	312	0,333	326	1,04
537	465	1426	0,333	1280	1,11
541	465	1533	0,333	1367	1,04
566	465	311	0,500	520	2,48
567	529	н.о.	н.о.	н.о.	н.о.
589	554	575	0,250	338	1,04
594	465	916	0,500	1307	1,47
633	614	473	0,500	507	н.о.
634	639	702	0,500	571	н.о.
631	641	2160	0,667	2419	н.о.
638	629	4210	0,750	4639	н.о.
619	620	5237	0,500	10077	н.о.
640	647	3447	0,667	4055	н.о.
650	563	409	0,667	542	н.о.
652	653	68,2	0,833	94,7	н.о.

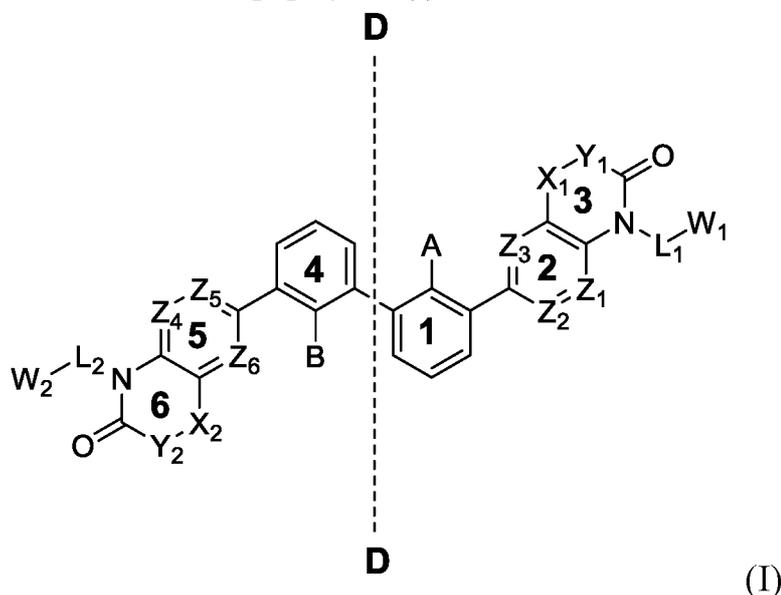
Несмотря на то, что выше были раскрыты различные варианты реализации, следует понимать, что такие раскрытия представлены лишь в

качестве примера и не являются ограничением. Таким образом, сущность и объем заявленных композиций и способов не ограничивается каким-либо из описанных выше примеров вариантов реализации, а должен определяться лишь согласно представленной далее формулой изобретения и ее эквивалентами.

Представленное выше описание предназначено для того, чтобы обеспечить специалисту в данной области техники руководство по реализации настоящего изобретения на практике, и оно не предназначено для подробного раскрытия всех его очевидных модификаций и вариаций, которые станут очевидны специалисту в данной области техники после ознакомления с описанием. Однако предполагается, что все такие очевидные модификации и вариации входят в объем настоящего изобретения, который определяется представленной далее формулой изобретения. Формула изобретения охватывает компоненты и этапы в любой последовательности, которая является эффективной для достижения поставленных целей, если только контекст конкретно не указывает на обратное.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, в котором

каждый из A и B независимо выбран из галогена, циано, $-N_3$, алкила и замещенного алкила, амина, алкиламина, алкокси;

Z_1 представляет собой $-CR^1=$ или $-N=$;

Z_2 представляет собой $-CR^2=$;

Z_3 представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

Z_4 представляет собой $-CR^4=$ или $-N=$,

Z_5 представляет собой $-CR^5=$;

Z_6 представляет собой $-CR^6=$ или $-N=$;

каждый из R^1 и R^4 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^3 и R^6 независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

Y_1 и Y_2 независимо представляют собой $-C(R^7)(R^8)-$, $-CR^9=$, $-NR^{10}-$, $-O-$ или $-S-$;

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой $-C(R^{11})(R^{12})-$, $-N=$, $-NR^{13}-$, $-S-$ или $-O-$;

каждый из R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} и R^{12} независимо представляет собой $-H$, галоген, циано, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, амин, алкиламин, алкокси;

каждый из R^{10} и R^{13} независимо представляет собой $-H$, алкил, циклоалкил, замещенный алкил, алкенил, алкенил, алкинил, арил, алкиламин, алкокси;

каждый из L_1 и L_2 представляет собой алкил, замещенный алкил или цепь гетероатома, содержащую m атомов между Кольцом 3 и W_1 , и Кольцом 6 и W_2 , причем $m = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ или 6; если m равняется 0, то W_1 или W_2 непосредственно связан с соответствующим азотом в кольце 3 или кольце 6, соответственно;

каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой водород, пятичленное гетероциклическое кольцо или замещенное пятичленное гетероциклическое кольцо, шестичленное гетероциклическое кольцо или замещенное шестичленное гетероциклическое кольцо, карбоксилалкильную группу или замещенную карбоксилалкильную группу, цианоалкильную группу или замещенную цианоалкильную группу, аминоалкильную группу или замещенную аминоалкильную группу, гидроксилалкильную группу или замещенную гидроксилалкильную группу, аминокислоту, сложный эфир аминокислоты, амид аминокислоты, не встречающуюся в природе аминокислоту, сложный эфир не встречающейся в природе аминокислоты или амид не встречающейся в природе аминокислоты.

2. Соединения по п. 1, в которых

каждый из A и B независимо выбран из галогена, алкила и замещенного алкила, циано и $-N_3$,

Z_1 представляет собой $-CR^1=$ или $-N=$;

Z_2 представляет собой $-CR^2=$;

Z_3 представляет собой $-CR^3=$ или $-N=$;

Z_4 представляет собой $-CR^4=$ или $-N=$,

Z_5 представляет собой $-CR^5=$;

Z_6 представляет собой $-CR^6=$ или $-N=$;

каждый из R^1 и R^4 независимо представляет собой $-H$ или $-F$, $-Cl$ или $-CH_3$;

каждый из R^2 и R^5 независимо представляет собой $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CH_3$ или $-NH_2$;

каждый из R^3 и R^6 независимо представляет собой $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CH_3$ или $-NH_2$;

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой $-C(R^{11})(R^{12})-$, $-N=$, $-NH-$, $-N(R^{13})-$ или $-O-$;

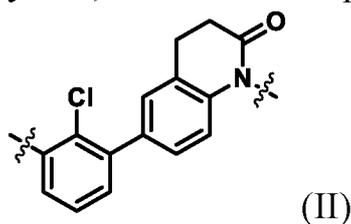
Y_1 и Y_2 независимо представляют собой $-CH_2-$, $-CH=$, $-NH-$, $-O-$, $-C(R^7)(R^8)-$;

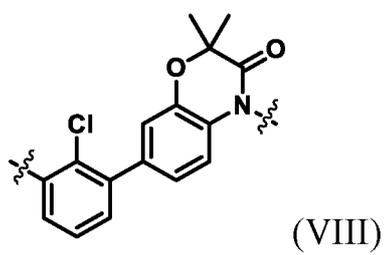
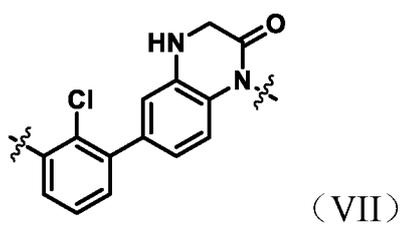
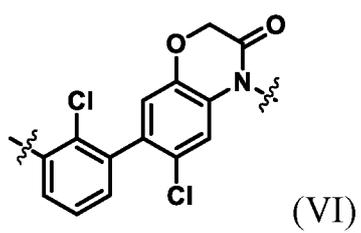
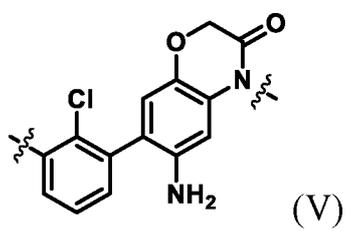
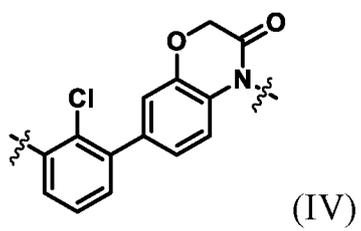
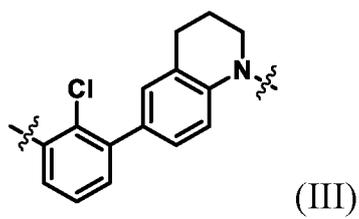
каждый из R^7 , R^8 , R^{11} и R^{12} независимо представляет собой $-H$, $-F$, $-Cl$, или $-CH_3$;

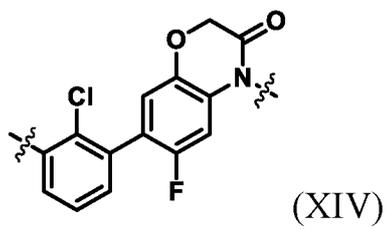
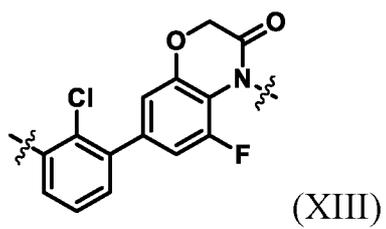
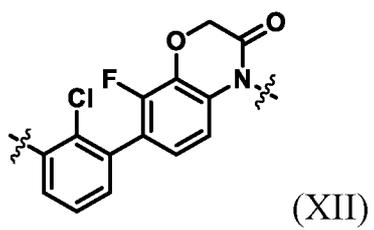
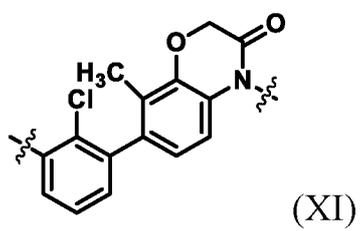
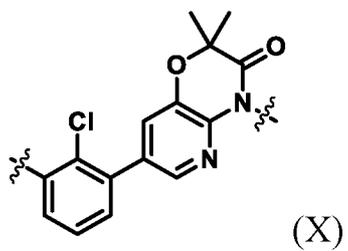
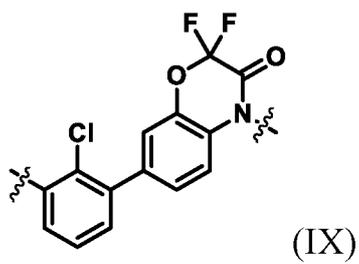
каждый из L_1 и L_2 представляет собой алкил или замещенный алкил, содержащий m атомов углерода, причем $m = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ или 6 ; если m равняется 0 , то W_1 или W_2 непосредственно связан с соответствующим азотом в кольце 3 или кольце 6 , соответственно;

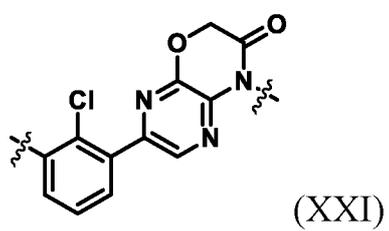
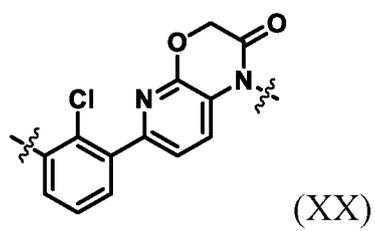
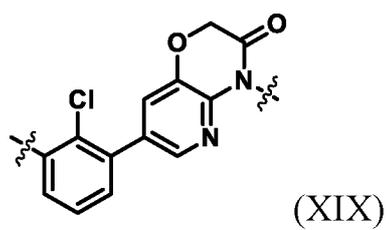
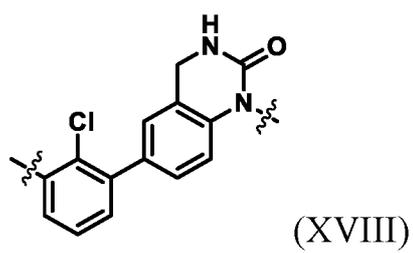
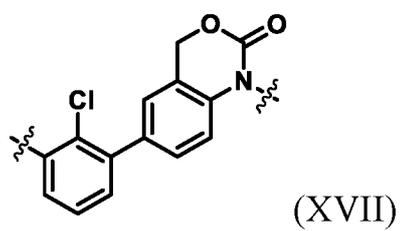
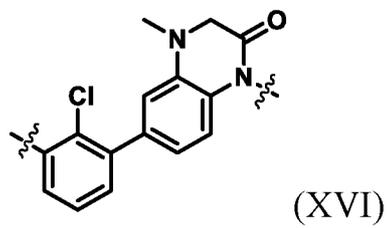
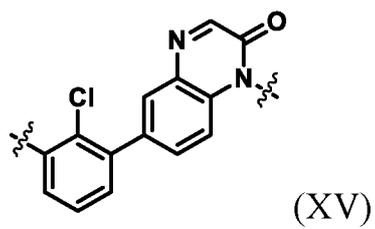
каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой водород, пятичленное гетероциклическое кольцо или замещенное пятичленное гетероциклическое кольцо, шестичленное гетероциклическое кольцо или замещенное шестичленное гетероциклическое кольцо, карбоксилалкильную группу или замещенную карбоксилалкильную группу, цианоалкильную группу или замещенную цианоалкильную группу, аминоалкильную группу или замещенную аминоалкильную группу, гидроксилалкильную группу или замещенную гидроксилалкильную группу, аминокислоту, сложный эфир аминокислоты, амид аминокислоты, не встречающуюся в природе аминокислоту, сложный эфир не встречающейся в природе аминокислоты или амид не встречающейся в природе аминокислоты.

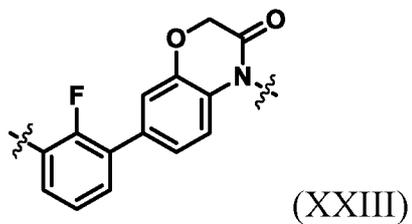
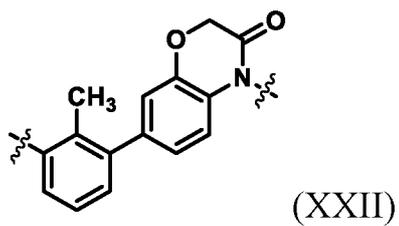
3. Соединение по п. 1, которое содержит базовую структуру, выбранную из группы, состоящей из формул (II) - (XXIII):



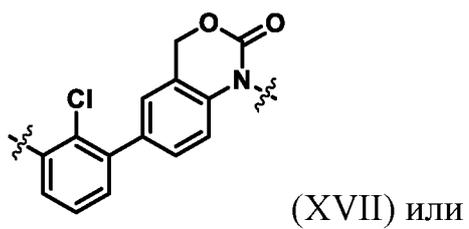
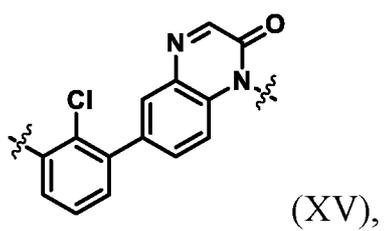
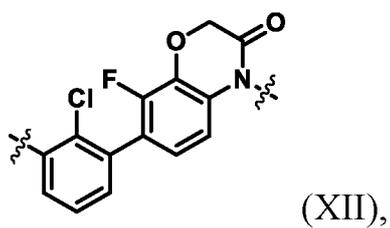
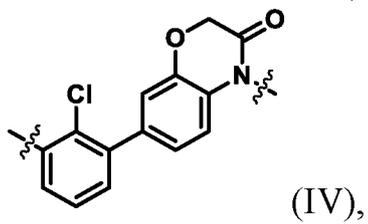


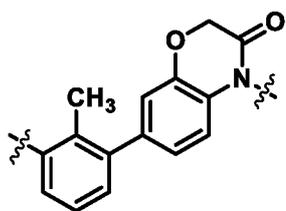






3. Соединение по п. 1, содержащее базовые структуры:

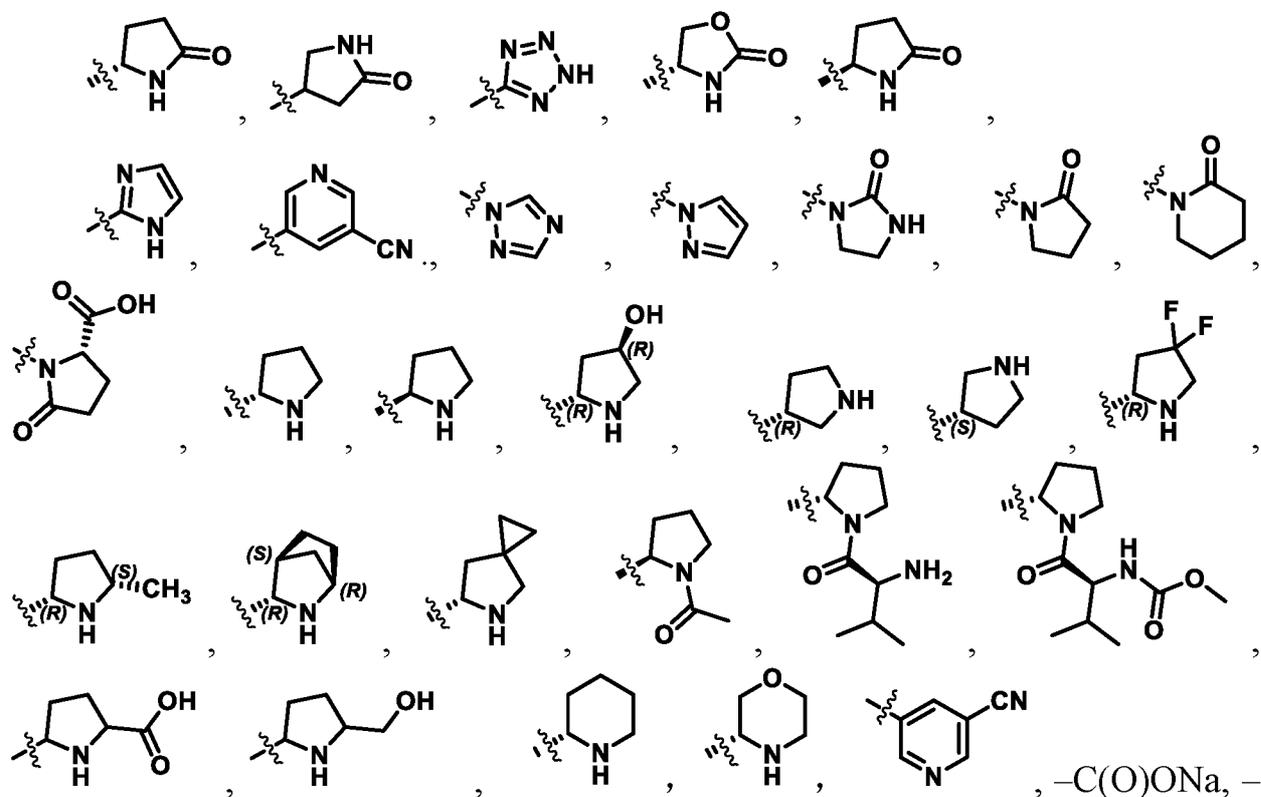




(XXII)

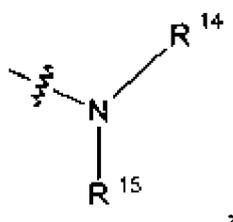
4. Соединение по п. 3, в котором каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой боковую цепь типа I, причем боковые цепи типа I состоят из



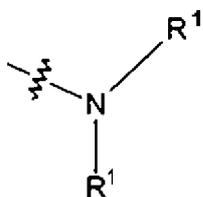
CN , $-CH_2OH$ и $-CH_2NH_2$.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором каждый из W_1 и W_2 независимо представляет собой боковую цепь типа II, причем боковые цепи типа II для W_1 имеют общую формулу:



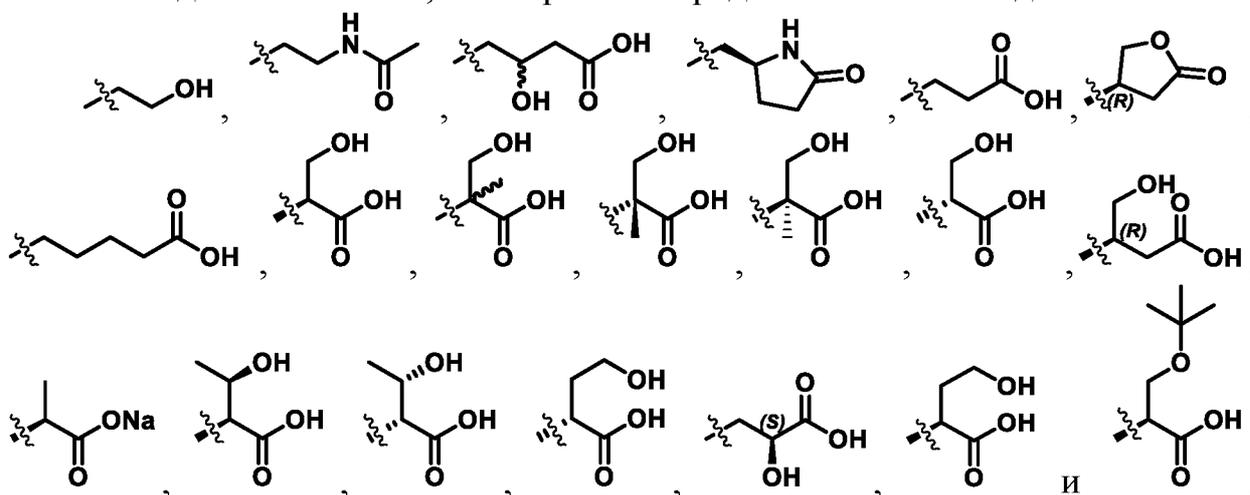
где R^{14} и R^{15} независимо представляют собой $-H$, алкил или замещенный алкил,

причем боковые цепи типа II для W_2 имеют общую формулу:



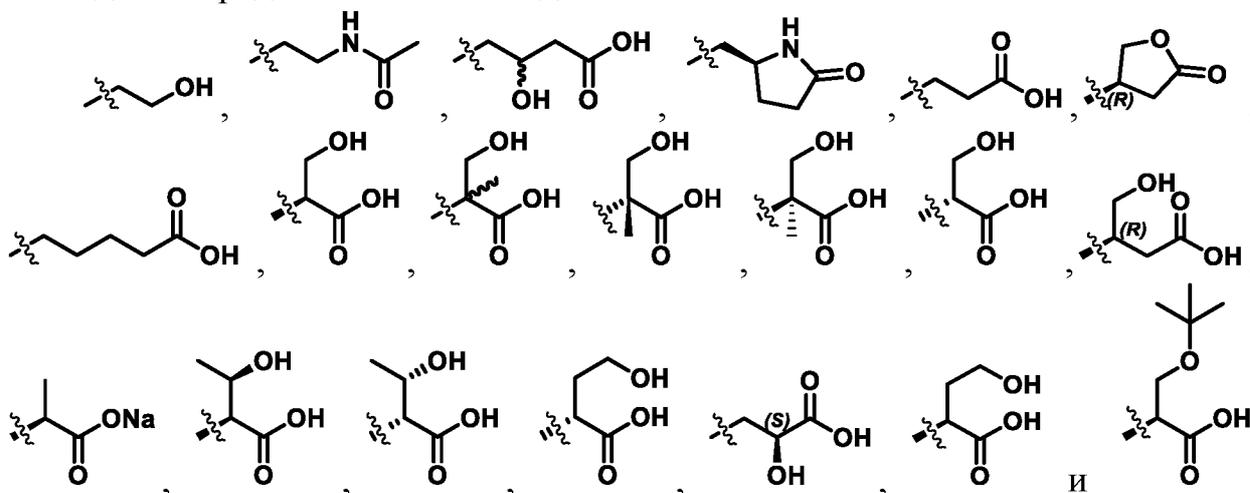
где R^{16} и R^{17} независимо представляют собой $-H$, алкил или замещенный алкил.

7. Соединение по п. 6, в котором R^{14} представляет собой одно из



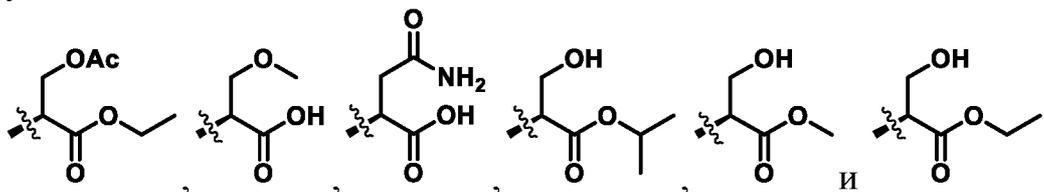
R^{15} независимо представляет собой $-H$, алкил или замещенный алкил,

где R^{16} представляет собой одно из



, а R^{17} независимо представляет собой $-H$, алкил или замещенный алкил.

8. Соединение по п. 6, в котором каждый из R^{14} и R^{16} независимо выбран из группы



9. Соединение по п. 6, в котором W_1 или W_2 представляет собой L-серин.

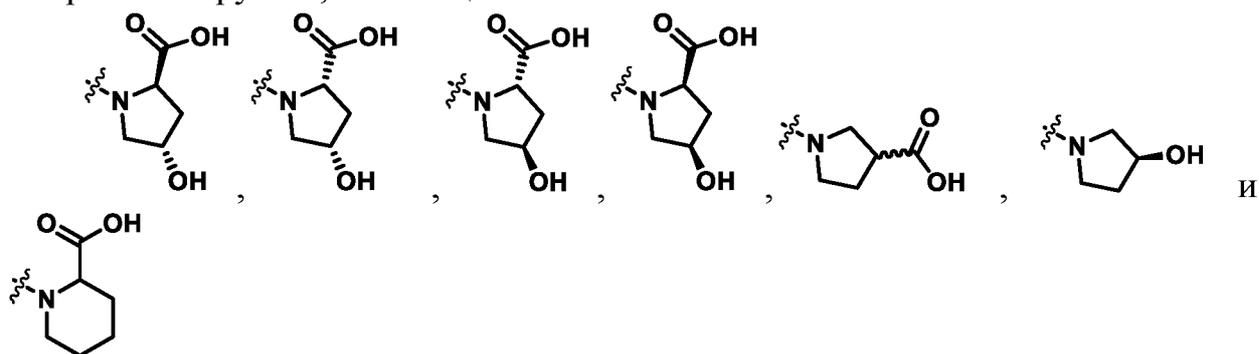
10. Соединение по п. 9, в котором W_1 и W_2 представляют собой L-серин.

11. Соединение по п. 6, в котором W_1 или W_2 представляет собой сложный эфир L-серина.

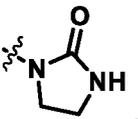
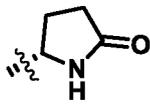
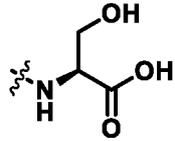
12. Соединение по п. 11, в котором W_1 и W_2 представляют собой сложный эфир L-серина.

13. Соединение по п. 6, в котором W_1 и/или W_2 представляет собой сложный эфир L-серина.

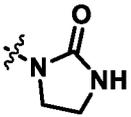
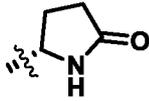
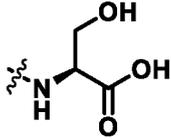
14. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором W_1 и W_2 независимо выбраны из группы, состоящей из:



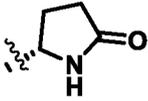
15. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

W_1 представляет собой ,  или , и W_2 представляет собой H, а L_2 отсутствует (т. е., $m = 0$).

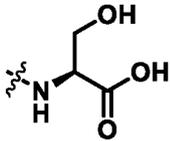
16. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

W_1 представляет собой ,  или , а W_2 представляет собой боковую цепь типа I или типа II.

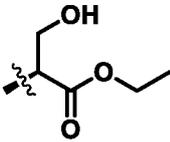
17. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой боковую цепь типа I или типа II.

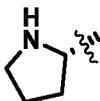
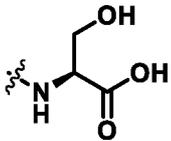
18. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой боковую цепь типа I или типа II.

19. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой боковую цепь типа I или типа II.

20. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором

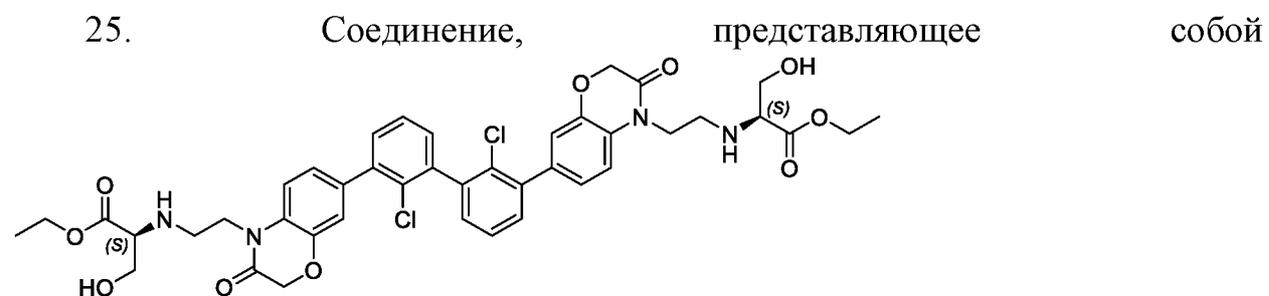
W_1 представляет собой , а W_2 представляет собой .

21. Соединение по любому из пп. 16-20, в котором каждый из L_1 и L_2 независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил.

22. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из Соединений № 281, 303, 448, 338, 354, 361, 363, 372, 376, 381, 382, 388, 395, 396, 401, 402, 457, 466, 481, 445, 449, 454, 460, 461, 465, 468, 469, 470, 471, 475, 476, 478, 482, 483, 484, 490, 491, 493, 513, 527, 528, 536, 537, 541, 545, 551, 552, 553, 560, 566, 570, 571, 573, 588, 479, 480, 563, 550, 554, 589, 561, 557, 586, 585,

514, 373, 374, 375, 378, 384, 386, 427, 394, 397, 408, 411, 503, 530, 531, 535, 539, 540, 412, 413, 415, 459, 422, 430, 472, 567, 529, 558, 559, 538, 429, 385, 533, 516, 515, 542, 488, 489, 492, 450, 517 из Таблицы 1, их фармацевтически приемлемых солей, их стереоизомеров, смесей их стереоизомеров и их таутомеров.

23. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из Соединений № 338, 361, 411, 465, 475, 483, 529, 533, 537, 541, 554, 585, 613, 614, 619, 620, 628, 633, 648, 649 из Таблицы 1, их фармацевтически приемлемых солей, их стереоизомеров, смесей их стереоизомеров и их таутомера.



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

26. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с взаимодействием между PD-L1 и PD-1 у субъекта, включающий этап, на котором:

субъекту вводят эффективное количество соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

27. Способ по п. 26, в котором заболевание представляет собой рак.