

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190393 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.10.25(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.08.29(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛО[3,4-*b*]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТАМ- И Met-КИНАЗ

(31) 62/724,829; 62/858,686

(32) 2018.08.30; 2019.06.07

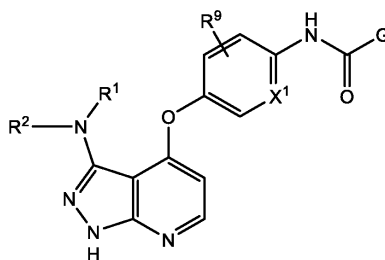
(33) US

(86) PCT/US2019/048701

(87) WO 2020/047184 2020.03.05

(71) Заявитель:  
АРРАЙ БИОФАРМА ИНК. (US)(72) Изобретатель:  
Хинклин Рональд Джей, Аллен  
Шелли, Барбур Патрик, Кук Адам,  
Дальке Джошуа, Гаудино Джон, Лэрд  
Эллен, Макналти Орен Т., Чжао Цянь  
(US)(74) Представитель:  
Вахнин А.М. (RU)

(57) В данном документе предусмотрены соединения формулы I



I

и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, в которых R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, X<sup>1</sup> и G являются такими, как определяется в данном документе, которые представляют собой ингибиторы одной или нескольких ТАМ-киназ и/или с-Мет-киназы, и являются приемлемыми в лечении и предупреждении заболеваний, которые могут лечиться ингибитором ТАМ-киназы и/или ингибитором с-Мет киназы.

A1

202190393

202190393

A1

# **СОЕДИНЕНИЯ ПИРАЗОЛО[3,4-В]ПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ТАМ-И МЕТ-КИНАЗ**

## **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Данная заявка заявляет приоритет по предыдущим заявкам США с серийными номерами 62/724,829, поданой 30 августа 2018 года, и 62/858,686, поданой 7 июня 2019 года; содержание которых, таким образом, является включенным в виде ссылки в полном объеме.

## **ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0002]** В данном документе предусмотрены новые ингибиторы ТАМ и МЕТ киназ, фармацевтические композиции, содержащие соединения, способы получения соединений, и применение соединений в терапии. Более конкретно, в данном документе предусмотрены пиразоло[3,4-b]пиридиновые соединения, приемлемые в лечении и предупреждении заболеваний, которые могут лечиться ингибитором ТАМ киназы или ингибитором МЕТ киназы.

**[0003]** Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой клеточные поверхностные протеины, передающие сигналы из внеклеточной среды к клеточной цитоплазме и ядро для регулирования клеточных событий, таких как выживание, рост, пролиферация, дифференциация, адгезия и миграция.

**[0004]** Подсемейство ТАМ состоит из трех RTK, которые включают TYRO3, AXL и Mer (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). ТАМ киназы характеризуются внеклеточным доменом связывающим лиганд, состоящим из двух иммуноглобулин-подобных доменов и двух доменов фибронектина типа III. Два лиганда, специфические для остановки роста 6 (GAS6) и протеин S (PROS1), были идентифицированы для ТАМ киназ. GAS6 может связываться с активацией всех трех ТАМ киназ, тогда как PROS1 является лигандом для Mer и TYRO3 (Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785).

**[0005]** AXL (также называется UFO, ARK, JTK11 и TYRO7) изначально был идентифицирован как трансформирующий ген с ДНК пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (O'Bryan et al., 1991, Mol Cell Biol 11, 5016-5031; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). GAS6 связывается с AXL и индуцирует дальнейшее аутофосфорилирование и активацию AXL

тирозинкиназы. AXL активирует некоторые нисходящие сигнальные пути, включая PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-ПКС (Feneyrolles et al., 2014, *Molecular Cancer Therapeutics* 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83).

**[0006]** MER (также называется MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK и TYRO 12) изначально был идентифицирован как фосфо-протеин из библиотеки экспрессии лимфобластоидов (Graham et al., 1995, *Oncogene* 10, 2349-2359; Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Как GAS6, так и PROS1 могут связываться с Mer и индуцировать аутофосфорилирование и активацию Mer-киназы (Lew et al., 2014). Как и AXL, активация MER также передает нисходящие сигнальные пути, включая PI3K-Akt и Raf-MAPK (Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83).

**[0007]** TYRO3 (также называется DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) изначально был идентифицирован с помощью исследования клонирования на основе ПЦР (Lai et al., *Neuron* 6, 691-70, 1991; Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Оба лиганда, GAS6 и PROS1, могут связываться и активировать TYRO3. Хотя сигнальные пути по ходу транскрипции активации TYRO3 являются наименее изученными среди TAM RTK, оказывается, что задействованными являются как PI3K-Akt, так и Raf-MAPK пути (Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Установлено, что AXL, MER и TYRO3 чрезмерно экспрессируются в раковых клетках.

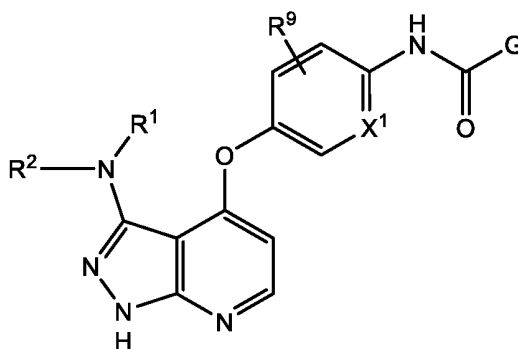
**[0008]** Семейство MET включает мезенхимально-эпителиальный фактор перехода (с-Met), однопроходной рецептор тирозинкиназы, который экспрессируется на поверхности различных эпителиальных клеток; его лигандом является фактор роста гепатоцитов/фактор рассеивания (HGF/SF) (Nakamura et al., *Nature* 342:440-443, 1989). Связывание HGF с с-Met инициирует серию внутриклеточных сигналов, которые опосредуют эмбриогенез и заживление у нормальных клеток (Organ, *Ther. Adv. Med. Oncol.* 3(1 Supply):S7-S19, 2011). Однако, у раковых клетках аномальная активация оси HGF/с-Met, которая является тесно связанной с мутациями гена с-Met, чрезмерной экспрессией и амплификацией, способствует развитию и прогрессированию опухоли - например, стимулируя PI3K/AKT, Ras/MAPK, JAK/STAT, SRC и Wnt/ $\beta$ -катениновые сигнальные пути (Zhang et al., *Mol. Cancer* 17:45, 2018; Mizuno et al., *Int. J. Mol. Sci.* 14:888-919, 2013). Конститутивная активация вышеуказанных с-Met-зависимых сигнальных путей предоставляет раковым клеткам преимущества в

конкурентном росте в отношении нормальных клеток и увеличивает вероятность метастазирования – например, путем обеспечения доступа к кровоснабжению и предоставления способности диссоциировать от клеток (Comoglio et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* 7:504-516, 2008; Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4:915-925, 2003).

[0009] Соответственно, в данной области существует необходимость в соединениях и способах их применения для модуляции TAM и MET киназ в лечении рака.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В данном документе предусмотрено соединение формулы I:



I

[0011] и его стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, в котором R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, X<sup>1</sup> и G являются такими, как определяется в данном документе.

[0012] Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[0013] Кроме того, в данном документе предусмотрен способ ингибирования клеточной пролиферации, *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе.

[0014] Кроме того, в данном документе предусмотрен способ лечения рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с определенным видом рака у пациентов, которым необходимо такое лечение, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе.

**[0015]** Кроме того, в данном документе предусмотрено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определяется в данном документе, для применения в терапии.

**[0016]** Кроме того, в данном документе предусмотрено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определяется в данном документе, для применения в лечении рака и/или ингибирования метастазирования, связанного с определенным видом рака.

**[0017]** Кроме того, в данном документе предусмотрено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании активности ТАМ-киназы.

**[0018]** Кроме того, в данном документе предусмотрено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, как определяется в данном документе, для применения в лечении ТАМ-ассоциированного заболевания или расстройства, такого как рак. В некоторых вариантах осуществления, ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии слитого протеина TMEM87B-MERTK (например, аминокислот 1-55 TMEM87B и аминокислот 433-1000 MERTK), или слитого протеина AXL-MVIP.

**[0019]** Кроме того, в данном документе предусмотрено применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, как определяется в данном документе, для производства лекарственного средства для лечения и/или ингибирования метастазирования, связанного с определенным видом рака.

**[0020]** Кроме того, в данном документе предусмотрено применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, как определяется в данном документе, в производстве лекарственного средства для ингибирования активности ТАМ-киназы.

**[0021]** Кроме того, в данном документе предусмотрено применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, как определяется в данном документе, в производстве лекарственного средства для лечения ТАМ-ассоциированного заболевания или расстройства такого как рак.

**[0022]** Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b)

дополнительный терапевтический агент. Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии. В одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными как отдельные композиции или дозировки для одновременного, отдельного, или последовательного применения для применения в терапии, при этом количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными. Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию. Кроме того, в данном документе предусмотрено коммерческое упаковывание или продукт, содержащий такую комбинацию в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения.

**[0023]** В одном варианте осуществления, дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент (например, любой из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе). Соответственно, в данном документе предусмотрена фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, TAM-ассоциированный рак) у пациента, который в этом нуждается, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный противораковый агент (например, любой из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе), в которой соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными как отдельные композиции или дозировки для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового агента вместе является эффективным в лечении рака.

**[0024]** Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая комбинация для лечения рака (например, TAM-ассоциированного рака) у пациента, нуждающегося в этом, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный противораковый агент (например, любой из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе), в которой соединение формулы I,

или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными как отдельные композиции или дозировки для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового агента вместе, является эффективным в лечении рака. Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию. Кроме того, в данном документе предусмотрено применение такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака. Кроме того, в данном документе предусмотрено коммерческое упаковывание или продукт, содержащий такую комбинацию в виде, комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения; и способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

**[0025]** Кроме того, предусмотрены способы лечения индивидуумов с раком, включающие введение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, перед, во время или после введения другого противоракового агента (например, другого противоракового агента субъекту, имеющему ранее развитую резистентность, например, любой из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе).

**[0026]** Кроме того, в данном документе предусмотрены способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, которые включают введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0027]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого диагностирован рак, включающие (a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет TAM-ассоциированный рак, и (b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет TAM-ассоциированный рак, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0028]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения риска развития

метастаз или дополнительных метастаз у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0029]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, болеющего раком, включающие: (a) идентификацию пациента, имеющему ТАМ-ассоциированный рак, и (b) введение идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0030]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0031]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, имеющего рак, которые включают (a) идентификацию пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак; и (b) введение пациенту, идентифицированному, как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0032]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие выбор соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество



соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак.

**[0033]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, включающие (a) идентификацию пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, и (b) выбор соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, для пациента, идентифицированного как, имеющего ТАМ-ассоциированный рак.

**[0034]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие (a) введение дополнительного противоракового агента пациенту, (b) после (a), обнаружения повышенной экспрессии и/или активности ТАМ-киназы в раковой клетке пациента, и (c) после (b), выбор соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, для пациента.

**[0035]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован рак, одной или несколько доз, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента; (b) после (a), обнаружения повышения экспрессии и/или активности ТАМ-киназы в раковой клетке или иммунной клетке субъекта; и (c) после (b), введение пациенту соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (c) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0036]** Кроме того, предусмотрены способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) обнаружение повышения экспрессии и/или активности ТАМ-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, и которому предварительно вводилась одна или несколько доз, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента; и (b)

после (а), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0037]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз, по по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента, и который был идентифицирован как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, которая имеет повышенную экспрессию и/или активность ТАМ-киназы, включающие введение терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, пациенту. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0038]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (а) выбор пациента, у которого идентифицирована или диагностирована повышенная экспрессия и/или активность ТАМ-киназы в раковой клетке или иммунной клетке; и (b) после (а) введение выбранному пациенту терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0039]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (а) выбор пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз дополнительного противоракового агента и идентифицированному

как, имеющий раковую клетку или иммунную клетку, имеющую повышенную экспрессию и/или активность ТАМ-киназы; и (b) после (a), введение выбранном пациенту терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0040]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие: (a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, одной или несколько доз ингибитора ТАМ-киназы; (b) после (a), обнаружения резистентности к ингибитору ТАМ-киназы у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак; и (c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0041]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие: (a) обнаружение резистентности у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, к ингибитору ТАМ-киназы, который предварительно вводился пациенту; и (b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления данных способов, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0042]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору ТАМ-

киназы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[0043]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения иммунной толерантности у субъекта, который в этом нуждается, включающие введение субъекту терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе.

**[0044]** Кроме того, данный документ предусматривает способы ингибирования ангиогенеза у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе.

**[0045]** Кроме того, данный документ предусматривает способы подавление резистентности к терапевтическому агенту у субъекта, который в этом нуждается, включающие введение субъекту терапевтически эффективное количество (i) соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или любой из их фармацевтических композиций, описанных в данном документе, и (ii) терапевтического агента, при этом терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/neu, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, ингибитора MET (например, ингибитора c-Met типа 1), ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

**[0046]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, включающие введение лучевой терапии перед или после введения пациенту терапевтически эффективного

количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0047]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие проведение хирургического вмешательства перед или после введения пациенту терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0048]** Кроме того, данный документ предусматривает способы ингибирования активности ТАМ-киназы в клетке млекопитающего, который в этом нуждается, включающие контактирование клетки млекопитающего с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0049]** Кроме того, в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[0050]** Кроме того, в данном документе предусмотрено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, полученная по способу получения соединения, как определяется в данном документе.

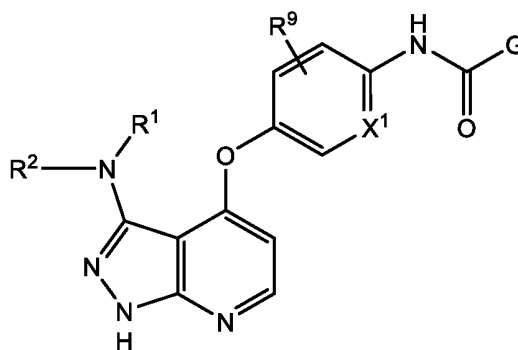
**[0051]** Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое как правило понимает специалист в данной области, к которой относится изобретение. Способы и материалы являются описанными в данном документе для применения в представленном изобретении; также могут использоваться другие, соответствующие способы и материалы, известные в данной области техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными, но не имеют целью ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, записи в базе данных и другие ссылки, указанные в данном документе, включены в виде ссылки в полном объеме. В случае конфликта, представленное описание, включающее определения, будет руководящим.

Другие особенности и преимущества изобретения будут очевидными из следующего

детального описания на фигурах и в формуле изобретения.

## ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0052] В данном документе предусмотрено соединение формулы I:



I

[0053] И его стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, в котором:

[0054] X<sup>1</sup> представляет собой CH или N;

[0055] R<sup>1</sup> представляет собой водород или C1-C6 алкил;

[0056] R<sup>2</sup> представляет собой

[0057] (a) водород,

[0058] (b) C1-C6 алкил,

[0059] (c) гидроксис1-с6 алкил,

[0060] (d) дигидроксис2-с6 алкил,

[0061] (e) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH,

[0062] (f) (ди-с1-с6 алкокси)с2-с6 алкил-,

[0063] (g) (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

[0064] (h) Cys<sup>1</sup>,

[0065] (i) Cys<sup>2</sup>,

[0066] (j) (hetCys<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

[0067] (k) (Ar<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

[0068] (l) (hetAr<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно

замещенной OH, або

[0069] (m) (HOSO<sub>3</sub>)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-;

[0070] Cys<sup>1</sup> представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, гидроксидC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила- и R'R''NC(=O)-;

[0071] R' и R'' независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

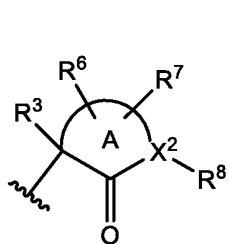
[0072] Cys<sup>2</sup> представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила- и гидроксидC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила-;

[0073] hetCys<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо, выбранных из O, N и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

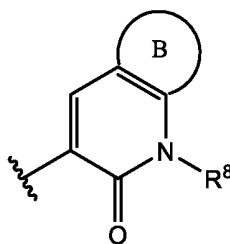
[0074] Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил;

[0075] hetAr<sup>1</sup> представляет собой пиридил;

[0076] G представляет собой



или



[0077] X<sup>2</sup> представляет собой C или N;

[0078] кольцо A, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительные 1-2 кольцевые атомы азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой N, и которое имеет один кольцевой атом азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой C;

[0079] R<sup>3</sup> представляет собой водород, метил или отсутствует;

[0080] Кольцо B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо, или 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное OH;

[0081]  $R^6$  представляет собой водород, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, гидроксис1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ , при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с -NHC(=O)- фрагментом формулы I, то  $R^6$  не представляет собой галоген, и

[0082]  $R^7$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, оксо или тиоксо,

[0083] или необязательно, когда  $R^6$  и  $R^7$  находятся на одном и том же атоме углерода,  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они являются присоединенными, образуют циклопропильное кольцо;

[0084]  $hetCyc^2$  представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота и необязательно замещенный C1-C6 алкил;

[0085]  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или C1-C6 алкил;

[0086]  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[0087]  $hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила или C1-C2 алкокси;

[0088]  $hetCyc^3$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[0089]  $R^9$  представляет собой водород или галоген.

[0090] Для сложных химических названий, применяемых в данном документе, группа-заместитель называется перед группой, к которой она присоединяется. Например, метоксиэтил включает этильный каркас с заместителем метокси.

[0091] Термин “гетероциклическое кольцо”, когда конкретно касается Кольца А означает, что Кольцо А представляет собой насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое 5-6-членное гетероциклическое кольцо.

[0092] Термин “галоген” означает -F (в данном документе иногда называется, как “фтор” или “атомы фтора”), -Cl, -Br и -I.

[0093] Термины “C1-C2 алкил”, “C1-C3 алкил”, “C1-C6 алкил” и “C2-C6 алкил”, как используется в данном документе, касаются насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных углеводородных радикалов с от одного до двух, от одного до трех, от одного до шести, или от двух до шести атомов углерода, соответственно. Примеры включают,



но не ограничиваются этим, метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил, неопентил, и гексил.

**[0094]** Термин “С1-С2 алкокси”, “С1-С3 алкокси” и “С1-С6 алкокси”, как используется в данном документе, касается насыщенного с ленойной или разветвленной цепью одновалентного алкокси радикала с от одного до двух, от одного до трех, или от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом радикал находится на атоме кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и трет-бутокси.

**[0095]** Термин “С1-С6 фторалкил”, как используется в данном документе, включает С1-С6 алкильные и С1-С6 алкокси группы, соответственно, которые являются замещенными одним или несколькими фторами, такие как, но не ограничиваются этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, и подобные.

**[0096]** Термин “(С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных радикалов с от одного до шести атомов углерода, при этом один из атомов углерода является замещенным на С1-С6 алкокси группу, как определяется в данном документе. Примеры включают метоксиметил ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2-$ ) и метоксиэтил ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ).

**[0097]** Термин “(С1-С3 алкокси)С1-С3 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных радикалов с от одного до трех атомов углерода, при этом один из атомов углерода является замещенным на С1-С3 алкокси группу, как определяется в данном документе.

**[0098]** Термин “(дi-С1-С6 алкокси)С2-С6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных радикалов с от двух до шести атомов углерода, при этом два из атомов углерода являются замещенными на С1-С6 алкокси группу, как определяется в данном документе.

**[0099]** Термины “гидроксиС1-С3 алкил-” и “гидроксиС1-С6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных алкильных радикалов с от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом один из атомов углерода является замещенным на гидроксильную группу.

**[00100]** Термин “дигидроксиС2-С6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенного с ленойной или разветвленной цепью одновалентного алкильного радикала с от двух до шести атомов углерода, при этом два из атомов углерода являются замещенными на

гидроксильную группу, при условии, что все гидроксильные группы находятся не на одном и том же атоме углерода.

**[00101]** Термин “(hetCyc<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных алкильных радикалов с от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом один из атомов углерода является замещенным на hetCyc<sup>1</sup> группу, как определяется в данном документе.

**[00102]** Термин “(Ar<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных алкильных радикалов с от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом один из атомов углерода является замещенным на Ar<sup>1</sup> группу, как определяется в данном документе.

**[00103]** Термин “(hetAr<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных алкильных радикалов с от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом один из атомов углерода является замещенным на hetAr<sup>1</sup> группу, как определяется в данном документе.

**[00104]** Термин “(HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных алкильных радикалов с от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом один из атомов углерода является замещенным на HOSO<sub>3</sub>- группу.

**[00105]** Термин “(C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил-”, как используется в данном документе, касается насыщенных с ленойной или разветвленной цепью одновалентных алкильных радикалов с от одного до шести атомов углерода, соответственно, при этом один из атомов углерода является замещенным на C3-C6 циклоалкильную группу.

**[00106]** Термин “C3-C6 циклоалкил”, как используется в данном документе, касается насыщенного карбоциклического кольца, имеющее от трех до шести кольцевых атомов углерода, другими словами, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила.

**[00107]** Термин “оксо” или “оксо группа”, как используется в данном документе, означает атом кислорода, который является присоединенным к атому углерода через двойную связь, то есть, =O.

**[00108]** Термин “тиоксо”, как используется в данном документе, означает атом серы, который является присоединенным к атому углерода через двойную связь, то есть, =S.

**[00109]** Термин “соединение”, как используется в данном документе, предназначен включать

все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры, и изображенные изотопы структур. Соединения в данном документе, определены по названию или структурой в виде одной конкретной таутомерной формы являются предназначенными включать другие таутомерные формы, если не указывается иное.

**[00110]** Термин “таутомер”, как используется в данном документе, касается соединения, структуры которых заметно отличаются расположением атомов, но которые существуют в легком и быстром равновесии, и следует понимать, что соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть изображены в качестве различных таутомеров, и когда соединения имеют таутомерные формы, все таутомерные формы входят в пределы объема изобретения, и название соединений не включает ни один таутомер. Иллюстративные таутомеризации включают, но не ограничиваются этим, амид-к-имиду; энамин-к-имину; таутомеризации энамин-к-(другому)энамину; и кето-к-энолу.

**[00111]** Будет понятным, что определенные соединения, предусмотренные в данном документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии, и поэтому могут быть получены и выделены в смеси изомеров, таких как рацемическая смесь, или в энантиомерно чистой форме. Для соединений по изобретению, у которых стереохимия является обозначенной прямыми толстыми линиями или прямыми пунктирными линиями, при этом прямые толстые линии или прямые пунктирные линии указывают на относительную стереохимию. Для соединений по изобретению, у которых стереохимия является обозначенной сплошными клиновидными линиями или пунктирными клиновидными линиями, при этом сплошные клиновидные линии или пунктирные клиновидные линии указывают на абсолютную стереохимию.

**[00112]** В одном варианте осуществления формулы I,  $X^1$  представляет собой CH.

**[00113]** В одном варианте осуществления формулы I,  $X^1$  представляет собой N.

**[00114]** В одном варианте осуществления формулы I,  $R^9$  представляет собой водород.

**[00115]** В одном варианте осуществления формулы I,  $R^9$  представляет собой галоген.

**[00116]** В одном варианте осуществления формулы I,  $X^1$  представляет собой CH, и  $R^9$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I,  $X^1$  представляет собой CH, и  $R^9$  представляет собой фтор.

**[00117]** В одном варианте осуществления формулы I,  $X^1$  представляет собой N, и  $R^9$  представляет собой водород.

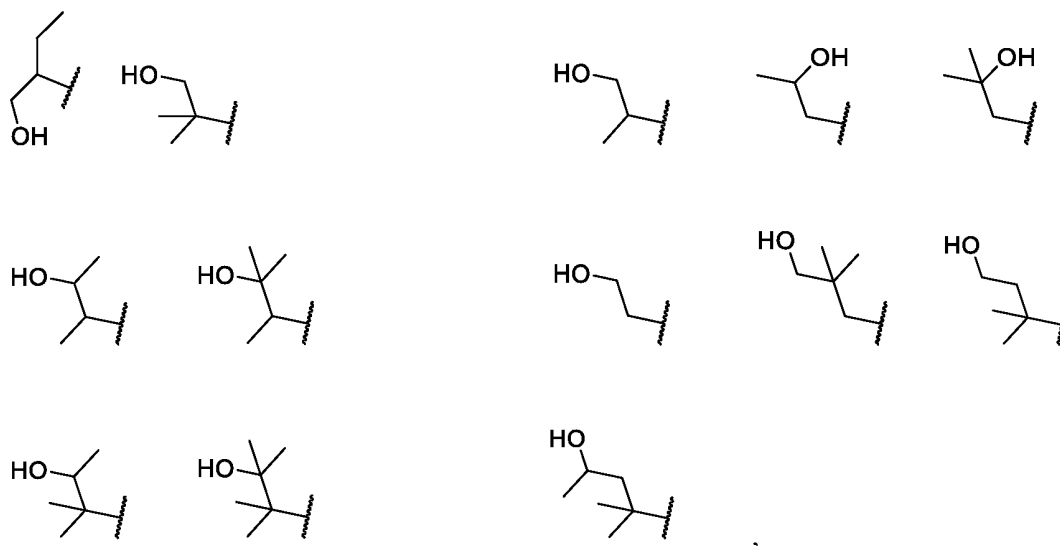
[00118] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^1$  представляет собой водород.

[00119] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^1$  представляет собой метил.

[00120] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой водород, и  $R^1$  представляет собой водород.

[00121] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой C1-C6 алкил и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой метил или этил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой метил или этил, и  $R^1$  представляет собой водород.

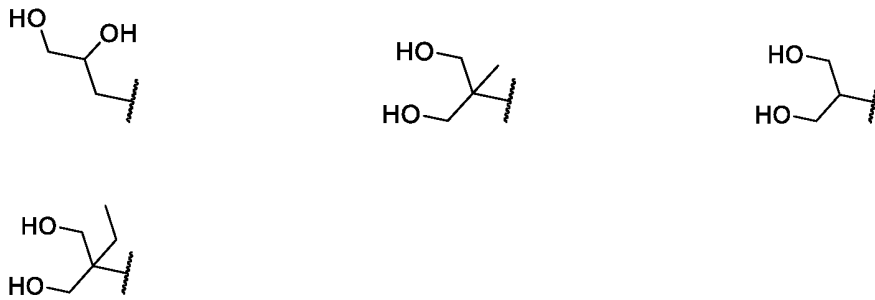
[00122] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой гидроксигидроксиC1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой гидроксигидроксиC1-C6 алкил, и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой гидроксигидроксиC1-C6 алкил, и  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой гидроксигидроксиC1-C6 алкил, и  $R^1$  представляет собой метил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  является выбранным из структур:



и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород. В одном из указанных вариантов

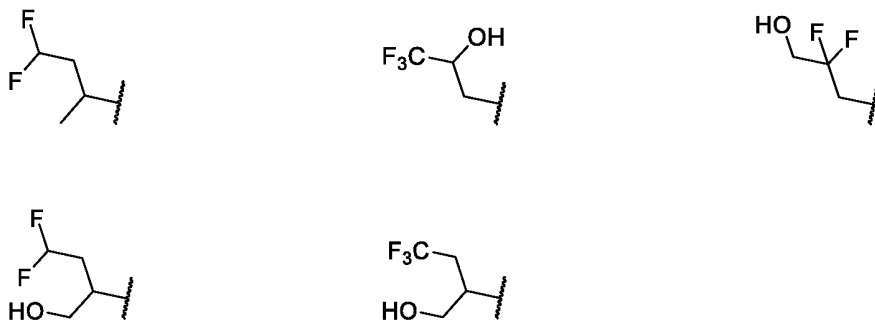
осуществления,  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой метил.

**[00123]** В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой дигидроксиC2-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой дигидроксиC2-C6 алкил, и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  является выбранным из структур:



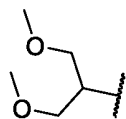
и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород.

**[00124]** В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH, и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH, и  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  является выбранным из структур:



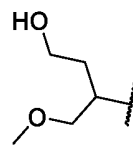
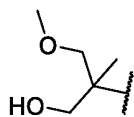
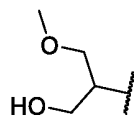
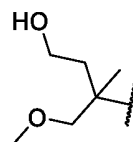
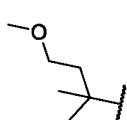
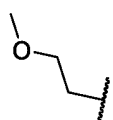
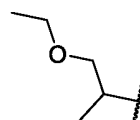
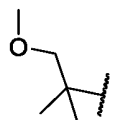
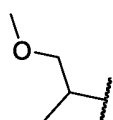
и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород.

[00125] В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (ди-С1-С6 алкокси)С2-С6 алкил-. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (ди-С1-С6 алкокси)С2-С6 алкил-, и R<sup>1</sup> представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (ди-С1-С6 алкокси)С2-С6 алкил-, и R<sup>1</sup> представляет собой С1-С6 алкил. В одном варианте осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой



и R<sup>1</sup> представляет собой водород или С1-С6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой водород.

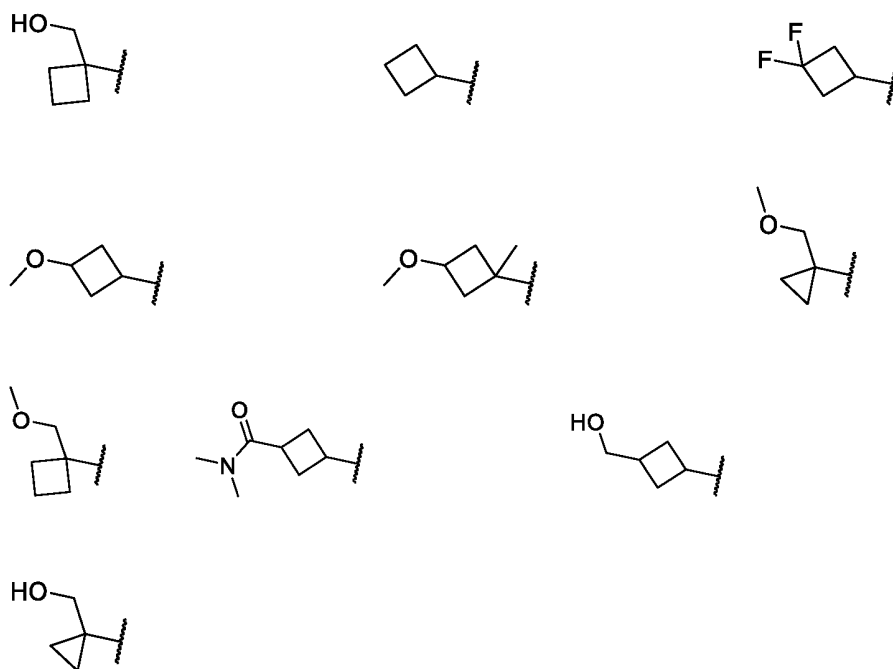
[00126] В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН, и R<sup>1</sup> представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН, и R<sup>2</sup> представляет собой С1-С6 алкил. В одном варианте осуществления, R<sup>2</sup> является выбранным из структур:





и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой метил.

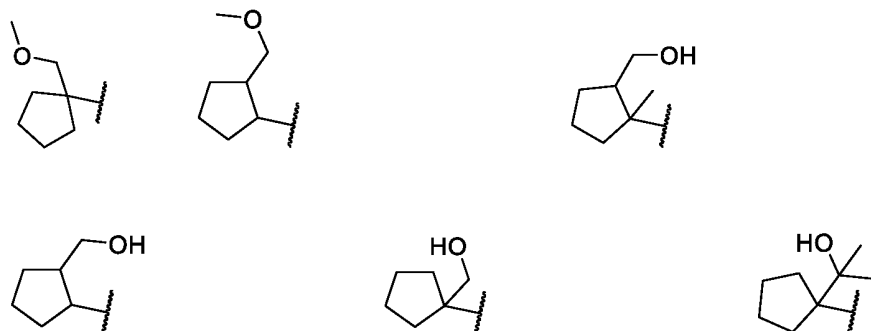
[00127] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ . В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ , и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ , и  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  является выбранным из структур:



и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород.

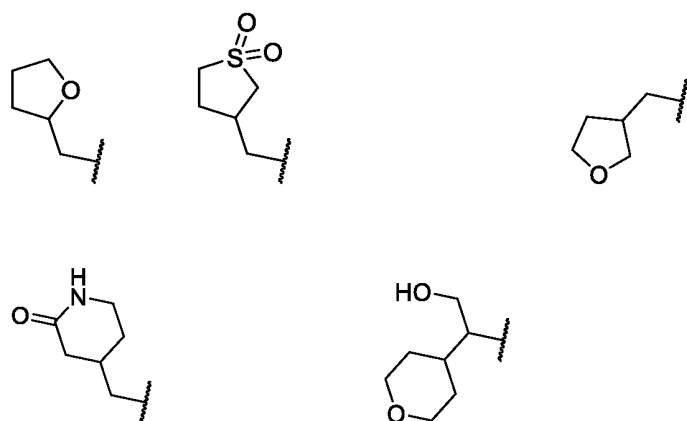
[00128] В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ . В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ , и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$ , и  $R^1$

представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> является выбранным из структур:



и R<sup>1</sup> представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой водород.

**[00129]** В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (hetCyc<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (hetCyc<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, и R<sup>1</sup> представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (hetCyc<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, и R<sup>1</sup> представляет собой C1-C6 алкил. В одном варианте осуществления, R<sup>2</sup> является выбранным из структур

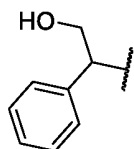


и R<sup>1</sup> представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой водород.

**[00130]** В одном варианте осуществления формулы I, R<sup>2</sup> представляет собой (Ar<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH. В одном

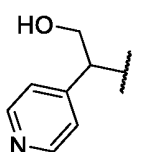
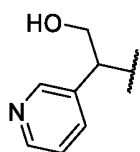


варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(Ar^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(Ar^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, и  $R^2$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^2$  представляет собой  $(Ar^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является замещенной OH. В одном варианте осуществления,  $R^2$  представляет собой



и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород.

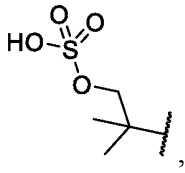
**[00131]** В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(hetAr^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(hetAr^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(hetAr^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, и  $R^1$  представляет собой C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^2$  представляет собой  $(hetAr^1)C1-C6$  алкил-, при этом указанная алкильная часть является замещенной OH. В одном варианте осуществления,  $R^2$  является выбранным из структур:



и  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $R^1$  представляет собой водород.

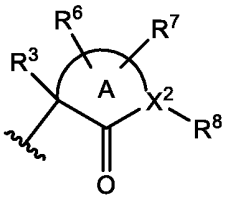
**[00132]** В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(HOSO_3)C1-C6$  алкил-. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$  представляет собой  $(HOSO_3)C1-C6$  алкил- и  $R^1$  представляет собой водород. В одном варианте осуществления формулы I,  $R^2$

представляет собой  $(\text{HOSO}_3)\text{C1-C6}$  алкил-, и  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{C1-C6}$  алкил. В одном варианте осуществления,  $\text{R}^2$  представляет собой



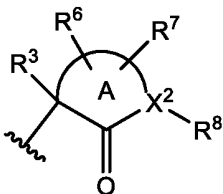
и  $\text{R}^1$  представляет собой водород или  $\text{C1-C6}$  алкил. В одном из указанных вариантов осуществления,  $\text{R}^1$  представляет собой водород.

**[00133]** В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой



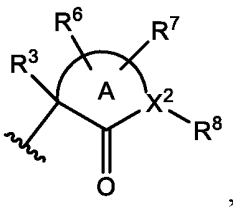
где  $\text{X}^2$  представляет собой C или N, и кольцо A представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительные 1-2 кольцевые атомы азота, когда  $\text{X}^2$  представляет собой N, и имеющее один кольцевой атом азота, когда  $\text{X}^2$  представляет собой C, и  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  являются такими, как определяется для формулы I.

**[00134]** В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

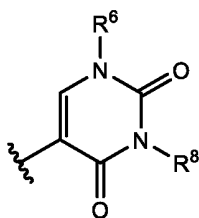


где  $\text{X}^2$  представляет собой C или N, кольцо A представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один кольцевой атом азота, и  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  являются такими, как определяется для формулы I.

**[00135]** В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

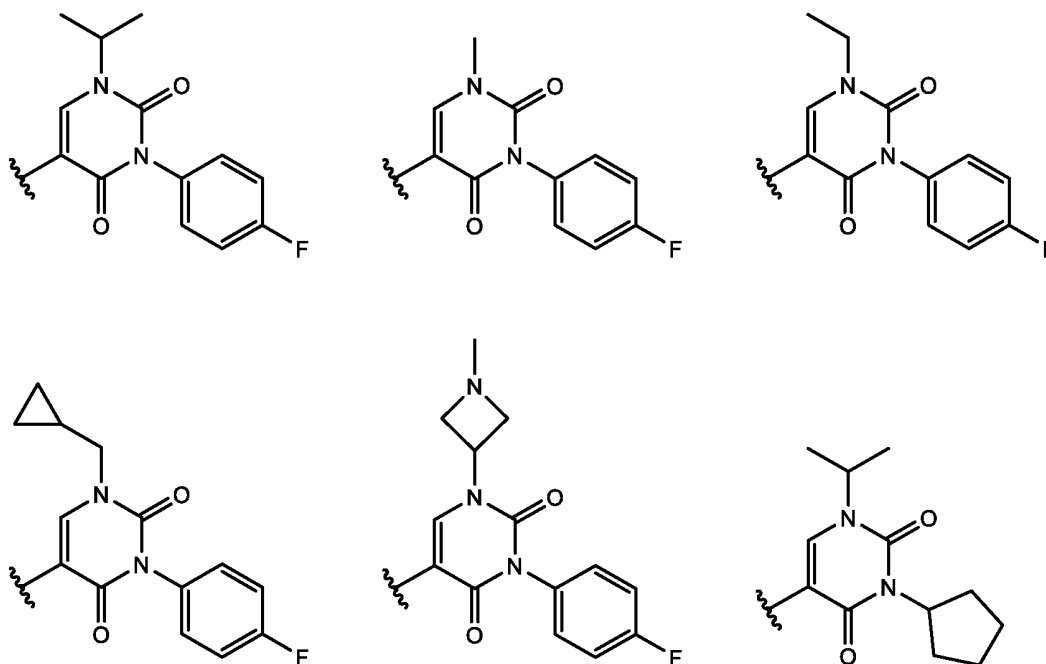


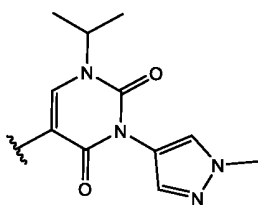
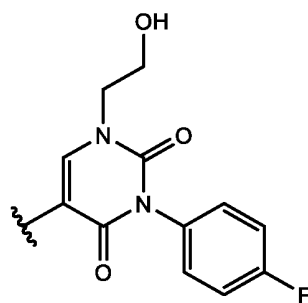
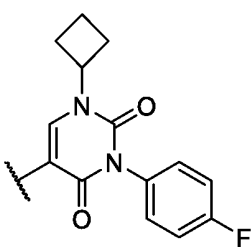
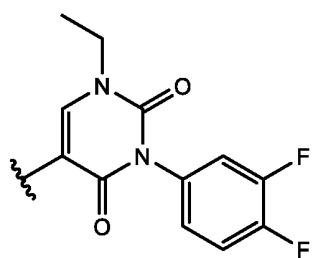
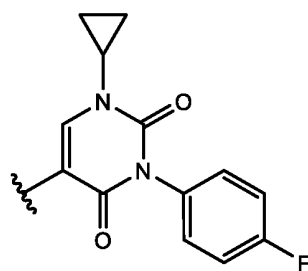
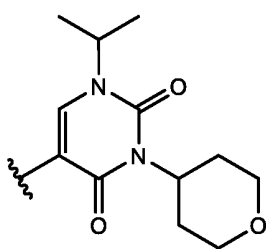
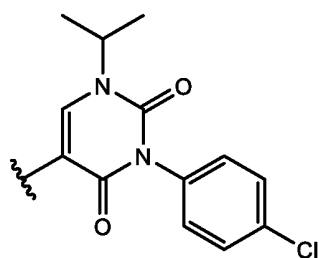
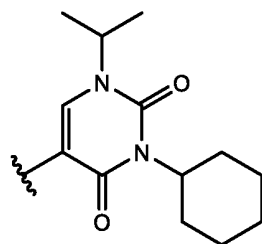
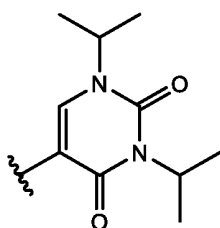
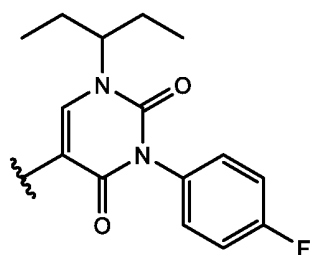
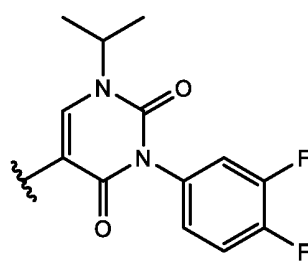
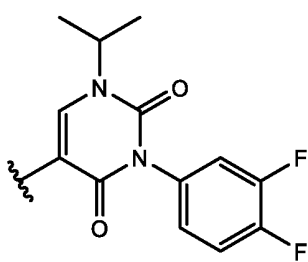
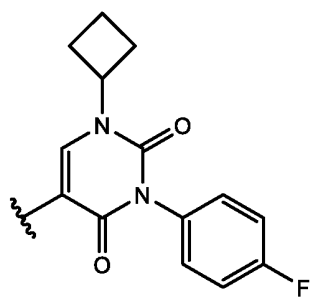
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой оксо, где G имеет формулу A-1



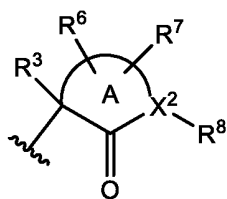
A-1,

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, гидроксис1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>, и hetCyc<sup>2</sup> и  $R^8$  являются такими, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-1,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления G представляет собой формулу A-1, где формула A-1 является выбранной из структур:

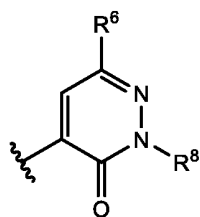




[00136] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

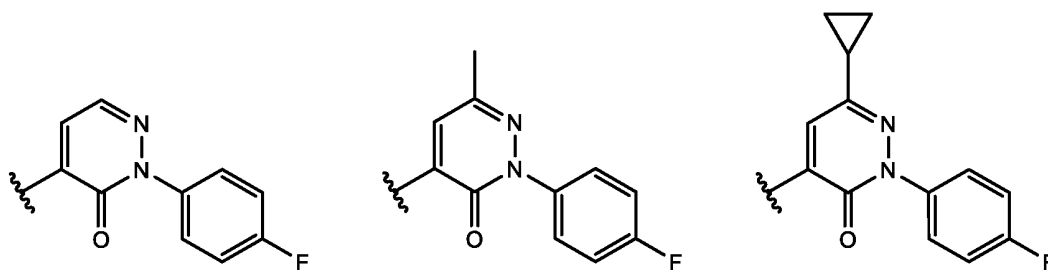


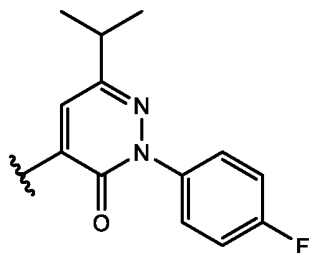
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой водород, где G имеет формулу A-2



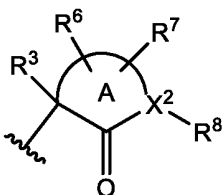
A-2

в которой  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, или C3-C6 циклоалкил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-2,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, кольцо A представляет собой формулу A-2 и является выбранным из структур:

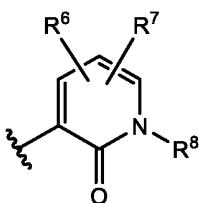




[00137] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

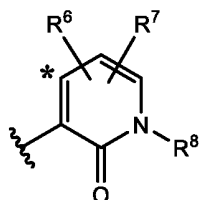


где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, где G имеет формулу A-3

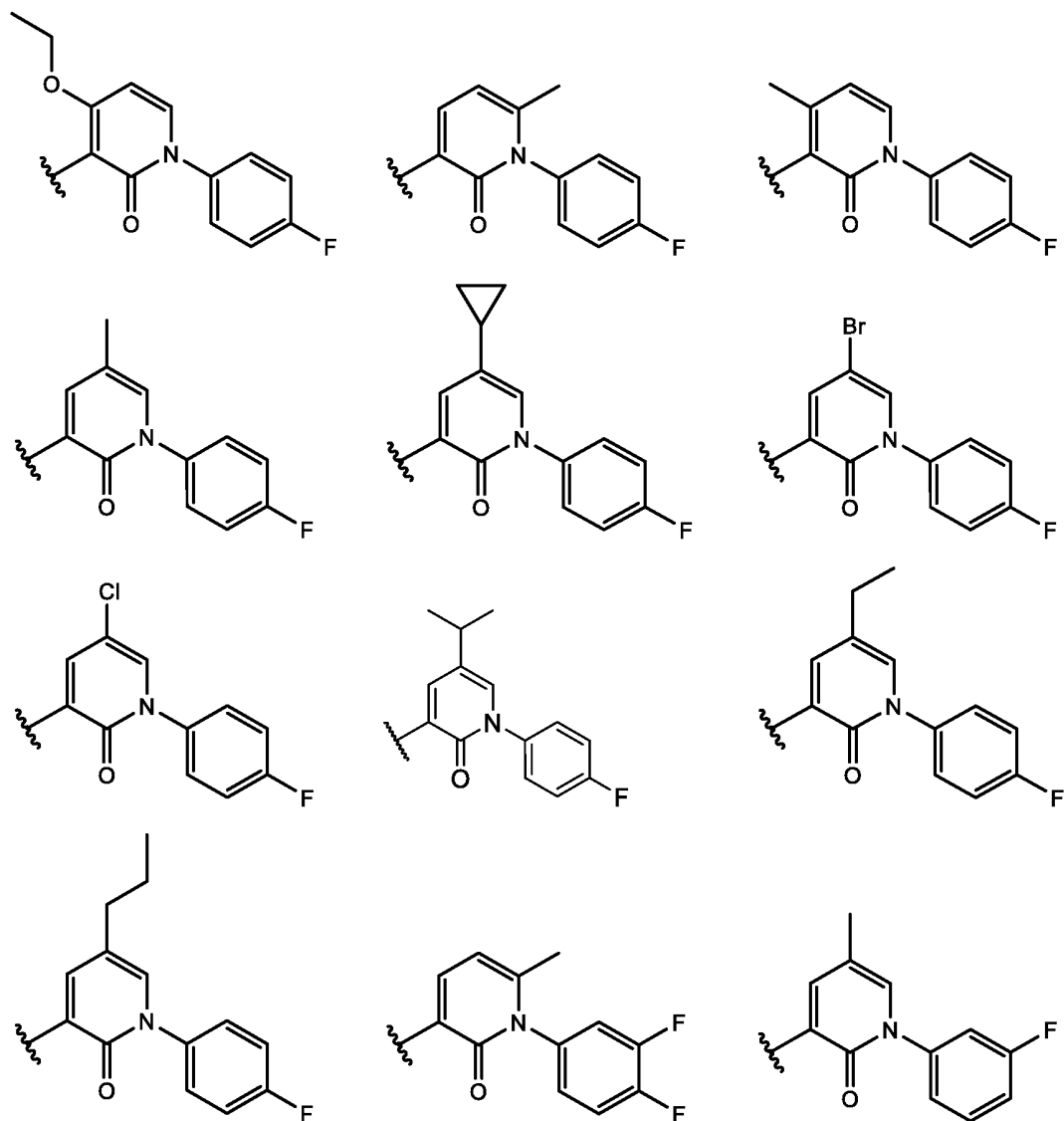


A-3

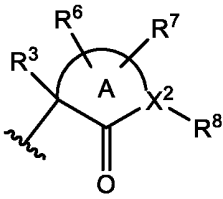
в которой  $R^6$  представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, или C3-C6 циклоалкил,  $R^7$  представляет собой водород, при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежному к углероду, связанного с  $-NHC(=O)-$  фрагментом формулы I, то  $R^6$  не представляет собой галоген, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, как используется в данном документе, “кольцевой атом углерода, смежный к углероду, связанного с  $-NHC(=O)-$  фрагментом формулы I” касается углерода, определенного звездочкой в следующей структуре:



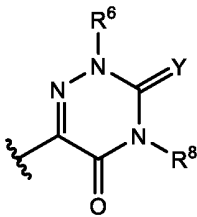
[00138] В одном варианте осуществления формулы А-3, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, при этом Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу А-3 и является выбранным из структур:



[00139] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

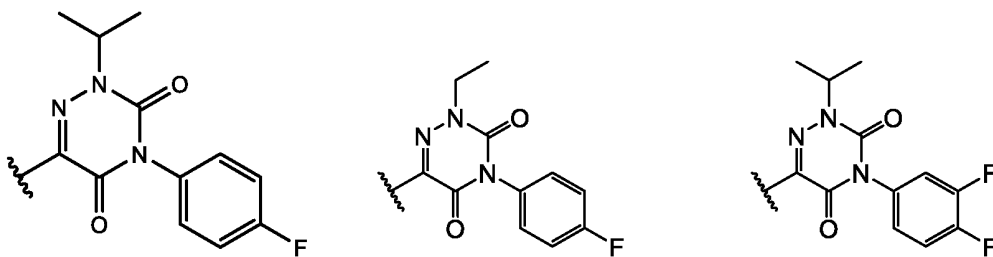


где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и  $R^7$  представляет собой оксо или тиооксо, где G имеет формулу A-4

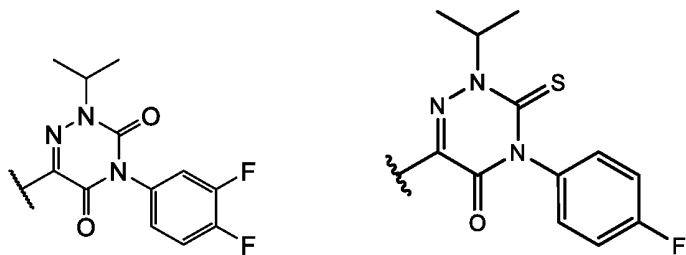


A-4

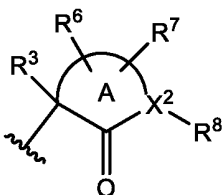
в которой Y представляет собой O или S,  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-4,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу A-4 и является выбранным из структур:



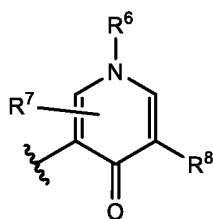




[00140] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

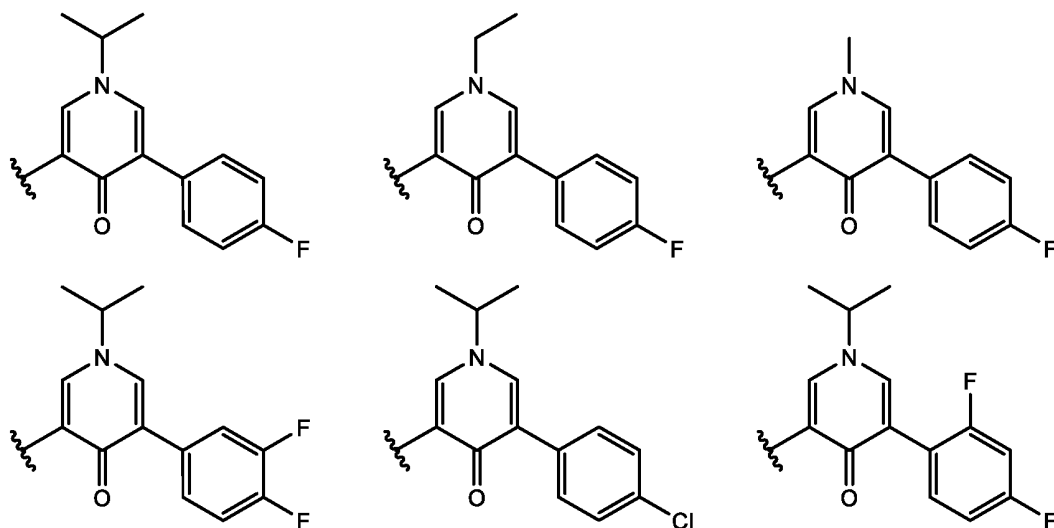


где  $X^2$  представляет собой C,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-5

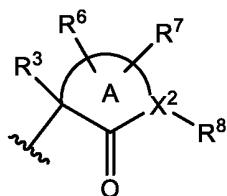


A-5,

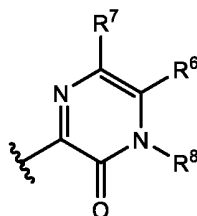
в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-5,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу A-5 и является выбранным из структур:



[00141] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой



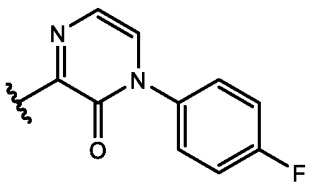
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, где G имеет формулу A-6



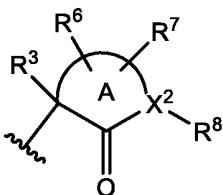
A-6

в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-6,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими

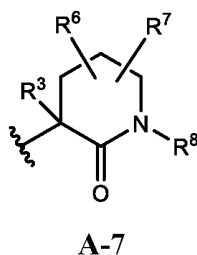
галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу A-6 и имеет структуру:



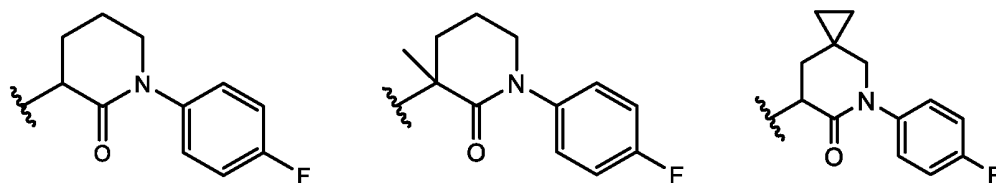
[00142] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой



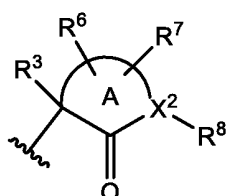
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  представляет собой водород или метил, и Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-7



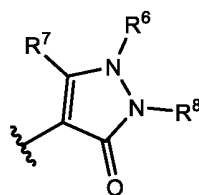
в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, или  $R^6$  та  $R^7$  находятся на одном и том же атоме углерода, и  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они являются присоединенными, образуют циклопропильное кольцо, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-7,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный, заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу A-7 и является выбранным из структур:



[00143] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

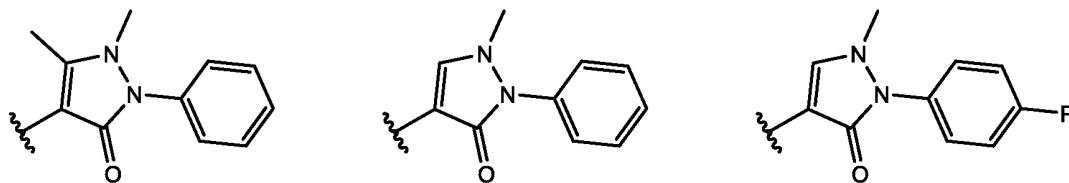


где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-8

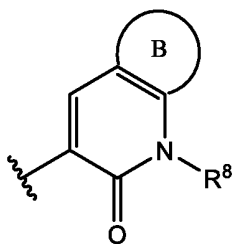


A-8

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил,  $R^7$  представляет собой водород или C1-C6 алкил, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы A-8,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный, заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу A-8 и является выбранным из структур:

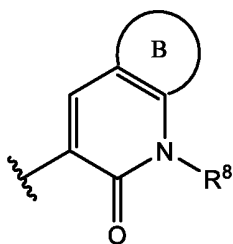


[00144] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

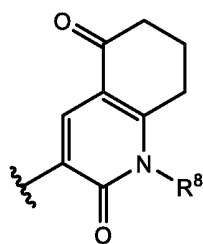


где Кольцо В и  $R^8$  являются такими, как определяется для формулы I.

[00145] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой



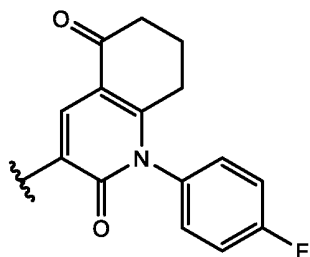
где Кольцо В представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое, кольцо, необязательно замещенное оксо. В одном варианте осуществления, G имеет формулу В-1



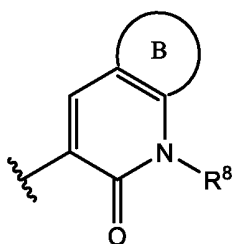
**В-1**

в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы В-1,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный, заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил,

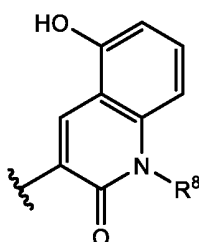
необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу В-1 и имеет структуру:



[00146] В одном варианте осуществления формулы I, G представляет собой

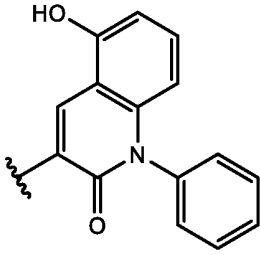


где Кольцо В представляет собой 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН. В одном варианте осуществления, G имеет формулу В-2



**В-2**

в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I. В одном варианте осуществления формулы В-2,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный, заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси. В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами. В одном варианте осуществления формулы В-2,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, который является незамещенным. В одном варианте осуществления, G представляет собой формулу В-2 и имеет структуру:



[00147] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-A, в которой:

[00148]  $X^1$  представляет собой СН или N;

[00149]  $R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил;

[00150]  $R^2$  представляет собой

[00151] (a) водород,

[00152] (b) C1-C6 алкил,

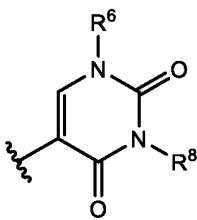
[00153] (c) гидроксиC1-C6 алкил,

[00154] (g) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН, или

[00155] (h)  $Cyc^1$ ;

[00156]  $Cyc^1$  представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, C1-C3 алкила, гидроксиC1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкила- и  $R'R''NC(=O)-$ ;

[00157]  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой оксо, где G имеет формулу A-1



A-1;

[00158]  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, гидроксиC1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ ;

[00159]  $hetCyc^2$  представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо,

имеющее кольцевой атом азота и необязательно замещенный C1-C6 алкил;

[00160] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C3-C6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или C1-C6 алкил;

[00161] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00162] hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00163] hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00164] R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

[00165] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>1</sup> представляет собой водород,

[00166] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>9</sup> представляет собой водород.

[00167] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00168] В одном варианте осуществления формулы I-A, X<sup>1</sup> представляет собой CH.

[00169] В одном варианте осуществления формулы I-A, X<sup>1</sup> представляет собой CH, и R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-A, X<sup>1</sup> представляет собой CH, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00170] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>1</sup> представляет собой H, X<sup>1</sup> представляет собой CH и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00171] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>1</sup> представляет собой H, X<sup>1</sup> представляет собой CH, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00172] В одном варианте осуществления формулы I-A, X<sup>1</sup> представляет собой N.

[00173] В одном варианте осуществления формулы I-A, X<sup>1</sup> представляет собой N, и R<sup>9</sup> представляет собой водород.

[00174] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>1</sup> представляет собой водород, X<sup>1</sup> представляет собой N, и R<sup>9</sup> представляет собой водород.

[00175] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>1</sup> представляет собой водород, X<sup>1</sup> представляет собой N, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, и R<sup>9</sup> представляет собой водород.

[00176] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>2</sup> представляет собой H.

[00177] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>2</sup> представляет собой C1-C6 алкил.



[00178] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>2</sup> представляет собой гидроксис1-с6 алкил.

[00179] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>2</sup> представляет собой (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

[00180] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>2</sup> представляет собой Сус<sup>1</sup>.

[00181]

[00182] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00183] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>8</sup> представляет собой HetAr<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>8</sup> представляет собой пиразолил, необязательно замещенный с1-с6 алкил.

[00184] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>8</sup> представляет собой с3-с6 циклоалкил.

[00185] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>8</sup> представляет собой HetСус<sup>3</sup>.

[00186] В одном варианте осуществления формулы I-A, R<sup>8</sup> представляет собой с1-с6 алкил.

[00187] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-B, в которой:

[00188] X<sup>1</sup> представляет собой СН или N;

[00189] R<sup>1</sup> представляет собой водород или с1-с6 алкил;

[00190] R<sup>2</sup> представляет собой

[00191] (с) гидроксис1-с6 алкил,

[00192] (d) дигидроксис2-с6 алкил,

[00193] (е) с1-с6 фторалкил, необязательно замещенный ОН,

[00194] (f) (ди-с1-с6 алкокси)с2-с6 алкил-,

[00195] (g) (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

[00196] (h) Сус<sup>1</sup>,

[00197] (i) Сус<sup>2</sup>,

[00198] (j) (hetCyc<sup>1</sup>)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

[00199] (k) (Ar<sup>1</sup>)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

[00200] (l) (hetAr<sup>1</sup>)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН, или

[00201] (m) (HOSO<sub>3</sub>)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-;

[00202] Cys<sup>1</sup> представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила- и R'R''NC(=O)-;

[00203] R' и R'' независимо представляют собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

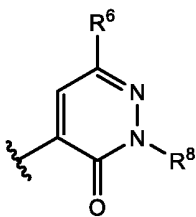
[00204] Cys<sup>2</sup> представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила- и гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила-;

[00205] hetCys<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, N, и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

[00206] Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил;

[00207] hetAr<sup>1</sup> представляет собой пиридил;

[00208] X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> отсутствует, Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и R<sup>7</sup> представляет собой водород, где G имеет формулу А-2



А-2;

[00209] R<sup>6</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил;

[00210] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, hetCys<sup>3</sup> или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил;

[00211] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00212]  $\text{hetAr}^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00213]  $\text{hetCyc}^3$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00214]  $R^9$  представляет собой водород или галоген.

[00215] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $X^1$  представляет собой CH.

[00216] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $X^1$  представляет собой N.

[00217] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$ . В одном варианте осуществления,  $\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00218] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^1$  представляет собой водород.

[00219] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^9$  представляет собой водород.

[00220] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^9$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^9$  представляет собой фтор.

[00221] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^1$  представляет собой водород,  $X^1$  представляет собой CH,  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$  при этом  $\text{Ar}^2$  является таким, как определяется для формулы I-B, и  $R^9$  представляет собой фтор.

[00222] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^1$  представляет собой водород,  $X^1$  представляет собой CH,  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$ , при этом  $\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и  $R^9$  представляет собой фтор.

[00223] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^1$  представляет собой водород,  $X^1$  представляет собой N,  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$ , при этом  $\text{Ar}^2$  является таким, как определяется для формулы I-B, и  $R^9$  представляет собой водород.

[00224] В одном варианте осуществления формулы I-B,  $R^1$  представляет собой водород,  $X^1$  представляет собой N,  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$ , при этом  $\text{Ar}^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и  $R^9$  представляет собой водород.

[00225] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-C, в которой:

[00226]  $X^1$  представляет собой СН или N;

[00227]  $R^1$  представляет собой водород;

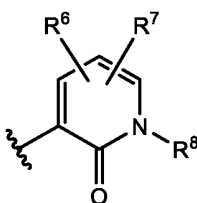
[00228]  $R^2$  представляет собой

[00229] (с) гидроксис1-с6 алкил,

[00230] (е) с1-с6 фторалкил, необязательно замещенный ОН, или

[00231] (g) (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН;

[00232]  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, где G имеет формулу А-3



А-3;

[00233]  $R^6$  представляет собой галоген, с1-с6 алкил, с1-с6 алкокси, или с3-с6 циклоалкил;

[00234]  $R^7$  представляет собой водород;

[00235]  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , с3-с6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или с1-с6 алкил;

[00236]  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, с1-с2 алкила и с1-с2 алкокси;

[00237]  $hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, с1-с2 алкила и с1-с2 алкокси;

[00238]  $hetCyc^3$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00239]  $R^9$  представляет собой водород или галоген.

[00240] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $R^9$  представляет собой водород.

[00241] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $R^9$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-C,  $R^9$  представляет собой фтор.

[00242] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой СН.

[00243] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой CH, и  $R^9$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой CH, и  $R^9$  представляет собой фтор.

[00244] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой N.

[00245] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой N, и  $R^9$  представляет собой водород.

[00246] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ . В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00247] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой CH,  $R^9$  представляет собой фтор, и  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00248] В одном варианте осуществления формулы I-C,  $X^1$  представляет собой N,  $R^9$  представляет собой водород, и  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00249] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-D, в которой:

[00250]  $X^1$  представляет собой CH;

[00251]  $R^1$  представляет собой водород;

[00252]  $R^2$  представляет собой

[00253] (с) гидроксис1-с6 алкил,

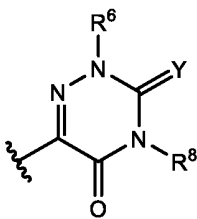
[00254] (е) с1-с6 фторалкил, необязательно замещенный OH, или

[00255] (g) (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH;

[00256]  $R^3$  отсутствует;

[00257]  $X^2$  представляет собой N;

[00258]  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и  $R^7$  представляет собой оксо или тиооксо, где G имеет формулу



A-4 ;

[00259] R<sup>6</sup> представляет собой C1-C6 алкил;

[00260] Y представляет собой O или S;

[00261] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C3-C6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или C1-C6 алкил;

[00262] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00263] hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00264] hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00265] R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

[00266] В одном варианте осуществления формулы I-D, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00267] В одном варианте осуществления формулы I-D, R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-D, R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00268] В одном варианте осуществления формулы I-D, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00269] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-E, в которой:

[00270] X<sup>1</sup> представляет собой CH или N;

[00271] R<sup>2</sup> представляет собой

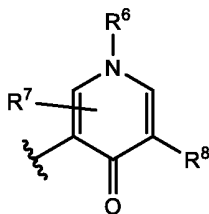
[00272] (с) гидроксиC1-C6 алкил,

[00273] (е) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH, или

[00274] (g) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является

необязательно замещенной ОН;

[00275]  $X^2$  представляет собой С,  $R^3$  отсутствует, Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где G имеет формулу А-5



А-5,

[00276]  $R^6$  представляет собой С1-С6 алкил;

[00277]  $R^7$  представляет собой водород;

[00278]  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , С3-С6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или С1-С6 алкил;

[00279]  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси;

[00280]  $hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси;

[00281]  $hetCyc^3$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00282]  $R^9$  представляет собой водород или галоген.

[00283] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $R^1$  представляет собой водород.

[00284] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $X^1$  представляет собой СН.

[00285] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $X^1$  представляет собой N.

[00286] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ . В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00287] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $R^9$  представляет собой водород.

[00288] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $R^9$  представляет собой фтор.

[00289] В одном варианте осуществления формулы I-E,  $R^1$  представляет собой водород,  $X^1$  представляет собой СН,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и  $R^9$  представляет собой фтор.

[00290] В одном варианте осуществления формулы I-E, R<sup>1</sup> представляет собой водород, X<sup>1</sup> представляет собой N, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и R<sup>9</sup> представляет собой водород.

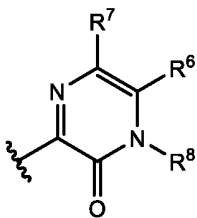
[00291] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-F, в которой:

[00292] X<sup>1</sup> представляет собой CH;

[00293] R<sup>1</sup> представляет собой водород;

[00294] R<sup>2</sup> представляет собой (с) гидроксис1-с6 алкил;

[00295] X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> отсутствует, Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, где G имеет формулу А-6



А-6

[00296] R<sup>6</sup> представляет собой водород;

[00297] R<sup>7</sup> представляет собой водород;

[00298] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C3-С6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или C1-С6 алкил;

[00299] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-С2 алкила и C1-С2 алкокси;

[00300] hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-С2 алкила и C1-С2 алкокси;

[00301] hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00302] R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

[00303] В одном варианте осуществления формулы I-F, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.



[00304] В одном варианте осуществления формулы I-F, R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-F, R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00305] В одном варианте осуществления формулы I-F, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

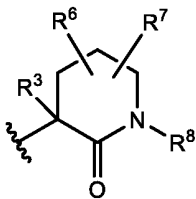
[00306] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-G, в которой:

[00307] X<sup>1</sup> представляет собой СН;

[00308] R<sup>1</sup> представляет собой водород;

[00309] R<sup>2</sup> представляет собой (с) гидроксис1-с6 алкил;

[00310] X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> представляет собой водород или метил, и Кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-7



A-7;

[00311] R<sup>6</sup> представляет собой водород и R<sup>7</sup> представляет собой водород,

[00312] или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> находятся на одном и том же атоме углерода, и R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они являются присоединенными, образуют циклопропильное кольцо;

[00313] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C3-C6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или C1-C6 алкил;

[00314] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00315] hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00316] hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00317] R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

[00318] В одном варианте осуществления формулы I-G, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00319] В одном варианте осуществления формулы I-G, R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-G, R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00320] В одном варианте осуществления формулы I-G, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

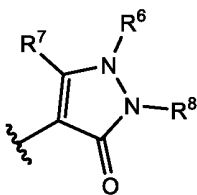
[00321] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-H, в которой:

[00322] X<sup>1</sup> представляет собой СН;

[00323] R<sup>1</sup> представляет собой водород;

[00324] R<sup>2</sup> представляет собой (с) гидроксиС1-С6 алкил;

[00325] X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> отсутствует, Кольцо А представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-8



A-8

;

[00326] R<sup>6</sup> представляет собой С1-С6 алкил;

[00327] R<sup>7</sup> представляет собой водород или С1-С6 алкил;

[00328] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, С3-С6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или С1-С6 алкил;

[00329] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси;

[00330] hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси;

[00331] hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00332] R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

[00333] В одном варианте осуществления формулы I-H, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления формулы I-H, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup> при этом Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00334] В одном варианте осуществления формулы I-H, R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-H, R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

[00335] В одном варианте осуществления формулы I-H, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup> при этом Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

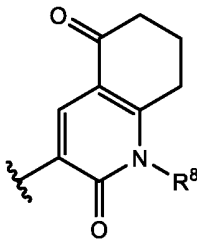
[00336] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-I, в которой:

[00337] X<sup>1</sup> представляет собой CH;

[00338] R<sup>1</sup> представляет собой водород;

[00339] R<sup>2</sup> представляет собой (с) гидроксис1-с6 алкил;

[00340] G представляет собой формулу B-1



B-1 ;

[00341] R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C3-C6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или C1-C6 алкил;

[00342] Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00343] hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00344] hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00345] R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

[00346] В одном варианте осуществления формулы I-I,  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ . В одном варианте осуществления,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

[00347] В одном варианте осуществления формулы I-I,  $R^9$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-I,  $R^9$  представляет собой фтор.

[00348] В одном варианте осуществления формулы I-I,  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и  $R^9$  представляет собой фтор.

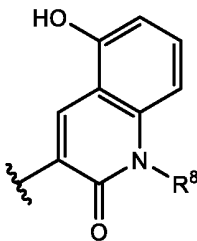
[00349] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают Формулу I-J, в которой:

[00350]  $X^1$  представляет собой  $CH$ ;

[00351]  $R^1$  представляет собой водород;

[00352]  $R^2$  представляет собой (с) гидроксиC1-C6 алкил;

[00353] G представляет собой формулу B-2



B-2;

[00354]  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или C1-C6 алкил;

[00355]  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00356]  $hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

[00357]  $hetCyc^3$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода; и

[00358]  $R^9$  представляет собой водород или галоген.

**[00359]** В одном варианте осуществления формулы I-J, R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>. В одном варианте осуществления, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

**[00360]** В одном варианте осуществления формулы I-J, R<sup>9</sup> представляет собой галоген. В одном варианте осуществления формулы I-J, R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

**[00361]** В одном варианте осуществления формулы I-J, Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами, и R<sup>9</sup> представляет собой фтор.

**[00362]** Соединения формулы I включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы I также включают другие соли таких соединений, которые обязательно не являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть приемлемыми в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений формулы I и/или для разделения энантимеров соединений формулы I. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I включают гидрохлоридные соли.

**[00363]** Далее будет принято во внимание, что соединения формулы I, или их соли могут быть выделены в виде сольватов, и, соответственно, что любой такой сольват является включенным в пределы объема представленного изобретения. Например, соединения формулы I и их соли могут существовать в несольватированной, а также сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол, и подобные.

**[00364]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают соединения из примеров 1-201 и их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли и сольваты. В одном варианте осуществления, соединения из примеров 1-201 находятся в виде свободного основания. В одном варианте осуществления, одна или несколько соединений из Примеров 1-201 представляют собой соли гидрохлоридной кислоты.

**[00365]** В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00366]** В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.





[00398] В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00399] В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00400] В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00401] В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00402] В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00403] В одном варианте осуществления, соединение формулы I представляет собой соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00404] В одном варианте осуществления, соединения формулы I включают соединения формулы II и их стереоизомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, в которых:

[00405] X<sup>1</sup> представляет собой СН или N;

[00406] R<sup>1</sup> представляет собой водород или C1-C6 алкил;

[00407] R<sup>2</sup> представляет собой

[00408] (a) водород,

[00409] (b) C1-C6 алкил,

[00410] (c) гидроксис1-с6 алкил,

[00411] (d) дигидроксис2-с6 алкил,

[00412] (e) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный ОН,

[00413] (g) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

[00414] (h) Cys<sup>1</sup>,

[00415] (i) Cys<sup>2</sup>,

[00416] (j) (hetCys<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

[00417] (k) (Ar<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

[00418] (l) (hetAr<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно



замещенной OH, или

[00419] (m) (HOSO<sub>3</sub>)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил-;

[00420] Cys<sup>1</sup> представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила-, и R'R''NC(=O)-;

[00421] R' и R'' являются независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила;

[00422] Cys<sup>2</sup> представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила- и гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила-;

[00423] hetCys<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо, выбранных из O, N и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

[00424] Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил;

[00425] hetAr<sup>1</sup> представляет собой пиридил;

[00426] G представляет собой



[00427] X<sup>2</sup> представляет собой C или N;

[00428] Кольцо A, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительные 1-2 кольцевых атома азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой N, и имеющее один кольцевой атом азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой C;

[00429] R<sup>3</sup> представляет собой водород или отсутствует;

[00430] R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидроксиC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил- или hetCys<sup>2</sup>, при условии, что когда R<sup>6</sup> представляет собой галоген и находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с -NHC(=O)- фрагментом формулы I, то R<sup>6</sup> не представляет собой галоген;

[00431]  $R^7$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, оксо или тиоксо;

[00432]  $hetCyc^2$  представляет собой 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, замещенный C1-C6 алкилом;

[00433] Кольцо В, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо, или 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН;

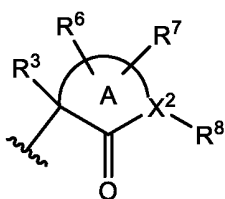
[00434]  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или C1-C6 алкил;

[00435]  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена;

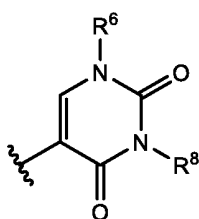
[00436]  $hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C2 алкила; и

[00437]  $R^9$  представляет собой водород или галоген.

[00438] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



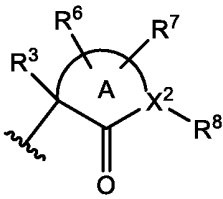
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой оксо, таким образом, что G имеет формулу A-1



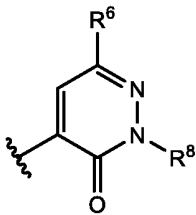
A-1

[00439] в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, гидроксиC1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ , и  $hetCyc^2$  и  $R^8$  являются такими, как определяется для формулы II.

[00440] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



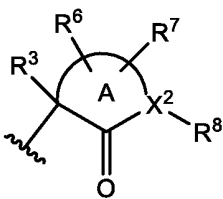
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой водород, таким образом, что G имеет формулу A-2



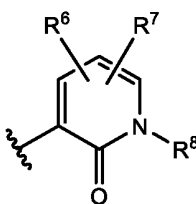
A-2,

[00441] в которой  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, или C3-C6 циклоалкил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы II.

[00442] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



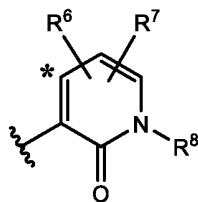
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, таким образом, что G имеет формулу A-3



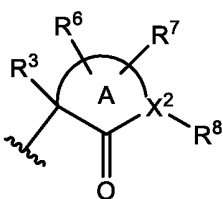
A-3,

в которой  $R^6$  представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, или C3-C6 циклоалкил,  $R^7$  представляет собой водород, при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с  $-NHC(=O)-$  фрагментом формулы II, то  $R^6$  не представляет собой галоген, и  $R^8$  является таким, как определяется для

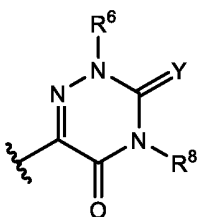
формулы II. Как используется в данном документе, “кольцевой атом углерода, смежный к углероду, связаного с -NHC(=O)- фрагментом формулы II” касается углерода, обозначенного звездочкой в следующей структуре:



[00443] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



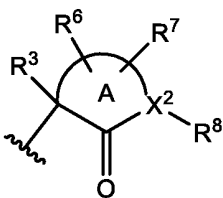
где X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и R<sup>7</sup> представляет собой оксо или тиооксо, таким образом, что G имеет формулу A-4



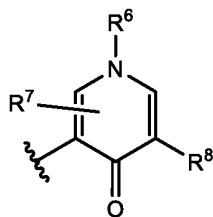
A-4,

[00444] в которой Y представляет собой O или S, R<sup>6</sup> представляет собой C1-C6 алкил, и R<sup>8</sup> является таким, как определяется для формулы II.

[00445] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



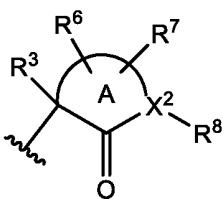
где X<sup>2</sup> представляет собой C, R<sup>3</sup> отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-5



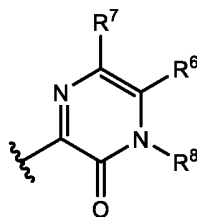
A-5

[00446] в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы II.

[00447] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



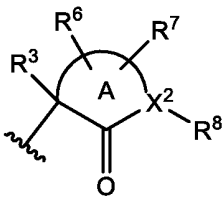
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, таким образом, что G имеет формулу A-6



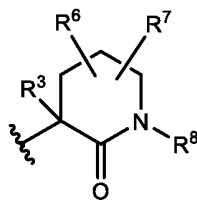
A-6,

[00448] в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы II.

[00449] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



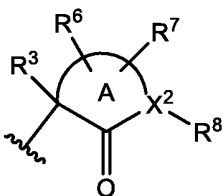
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  представляет собой водород или метил, и Кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-7



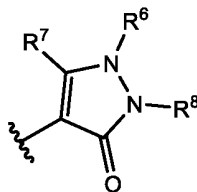
A-7,

[00450] в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы II.

[00451] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



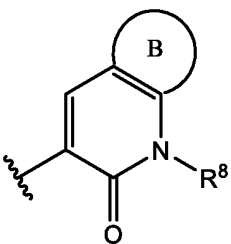
где  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, Кольцо A представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-8



A-8,

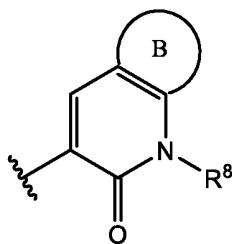
[00452] в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил,  $R^7$  представляет собой водород или C1-C6 алкил, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы II.

[00453] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



[00454] где Кольцо B и  $R^8$  являются такими, как определяется для формулы II.

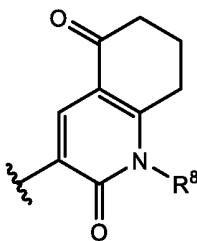
[00455] В одном варианте осуществления формулы II, G представляет собой



[00456]

[00457] где Кольцо В представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо.

[00458] В одном варианте осуществления формулы II, G имеет формулу В-1



**В-1,**

[00459] в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы II.

[00460] В одном варианте осуществления, соединение формулы II представляет собой соединение из примера № 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 128, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, або 197, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00461] В одном варианте осуществления, соединение формулы II представляет собой соединение из примера № 2, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00462] В одном варианте осуществления, соединение формулы II представляет собой соединение из примера № 3, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00463] В одном варианте осуществления, соединение формулы II представляет собой соединение из примера № 4, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00464] В одном варианте осуществления, соединение формулы II представляет собой соединение из примера № 5, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

























В одном варианте осуществления, соединение формулы II представляет собой соединение из примера № 197, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00615]** Термин “фармацевтически приемлемые” указывает на то, что соединение или его соль, или композиция является химически и/или токсикологически совместимым с другими ингредиентами, содержащимися в препарате, и/или пациентом, который ним лечится.

**[00616]** Соединения, предусмотренные в данном документе, также могут содержать пропорции атомных изотопов, встречающихся в природе, в одном или нескольких из атомов, составляющих такие соединения. То есть атом, в частности, когда указывается касательно соединения, в соответствии с Формулой I, включает все изотопы и изотопные смеси этого атома, или которые встречаются в природе, или полученные синтетическим путем, или с естественным содержанием, или в изотопно обогащенной форме. Например, когда указывается водород, имеется в виду, что это касается  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$  или их смесей; когда указывается углерод, имеется в виду, что это касается  $^{11}\text{C}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  или их смесей; когда указывается азот, имеется в виду, что это касается  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  или их смесей; когда указывается кислород, имеется в виду, что это касается  $^{14}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$  или их смесей; и когда указывается фтор, имеется в виду, что это касается  $^{18}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F}$  или их смесей. Соединения, предусмотренные в данном документе, таким образом, также включают соединения с одним или несколькими изотопами из одного или нескольких атомов, и их смеси, включая радиоактивные соединения, в которых один или несколько нерадиоактивных атомов являются замещенными одним из обогащенных радиоактивных изотопов. Радиоактивно меченные соединения являются приемлемыми в качестве дополнительных противораковых агентов, например, противораковые терапевтические агенты, реагенты для исследований, например, реагенты для анализа, и диагностические агенты, например, средства визуализации *in vivo*. Все изотопные вариации соединений, предусмотренные в данном документе, независимо от того, радиоактивные они или нет, предназначены охватываться пределами объема представленного изобретения.

**[00617]** Для иллюстративных целей схемы 1-24 показывают общие способы получения соединений, предусмотренных в данном документе, а также ключевые промежуточные соединения. Для более детального описания отдельных стадий реакции, смотрите раздел Примеры ниже. Квалифицированные специалисты в данной области поймут, что другие способы синтеза могут использоваться для того, чтобы синтезировать соединения по

изобретению. Хотя конкретные исходные вещества и реагенты являются изображенными на схемах и обговариваются ниже, другие исходные вещества и реагенты могут быть легко замещены для получения разнообразных производных и/или в разных условиях реакции. Кроме того, много соединений, полученных по способам, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного раскрытия с использованием общепринятых химических подходов, хорошо известных квалифицированным специалистам в данной области.

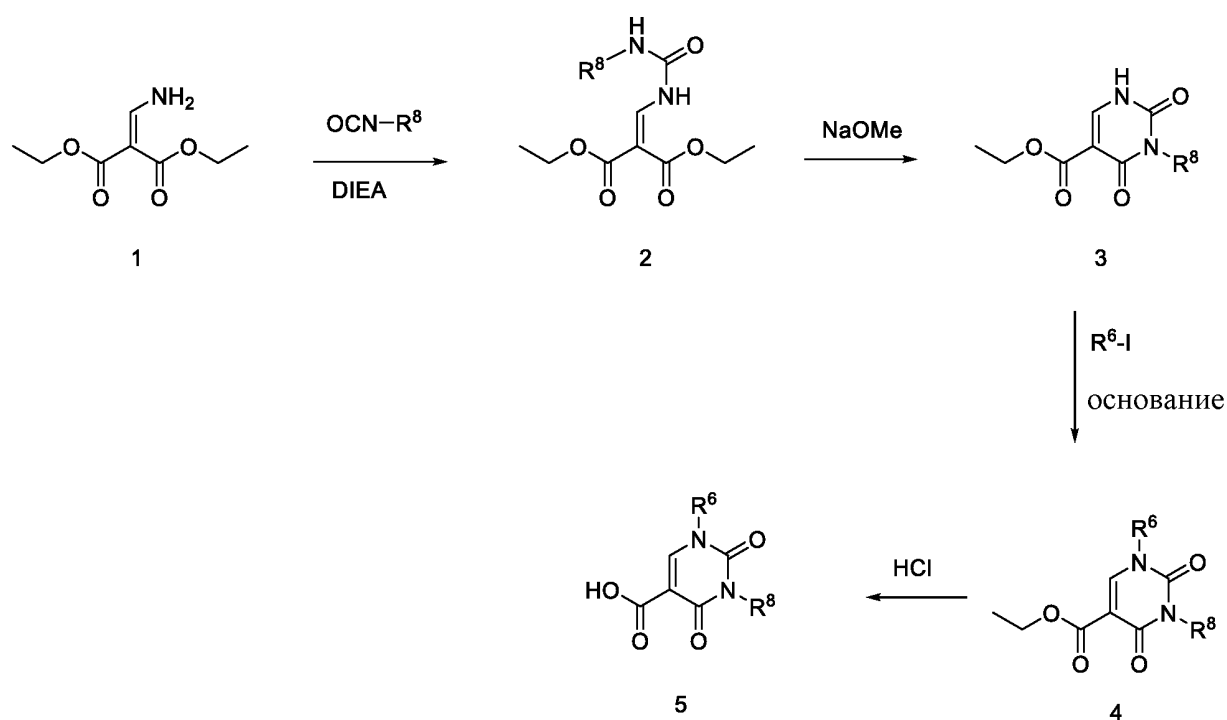


Схема 1

**[00618]** Схема 1 демонстрирует общий способ получения соединения 5, в котором  $R^6$  и  $R^8$  являются такими, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение, приемлемое для получения соединений формулы I, где G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-1,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

**[00619]** Диэтил 2-(аминометилен)малонат может взаимодействовать с реагентом, имеющим формулу  $OCN-R^8$ , в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, с

получением соединения 2. Соединение 2 может быть обработано сильным основанием (например, натрия метоксидом) с получением соединения 3. Соединение 3 может взаимодействовать с реагентом, имеющим формулу  $R^6$ -I, и основанием, таким как  $K_2CO_3$ , где  $R^6$  является таким, как определяется для формулы I с получением соединения 4. Обработка соединения 4 водным раствором кислоты дает соединение 5.

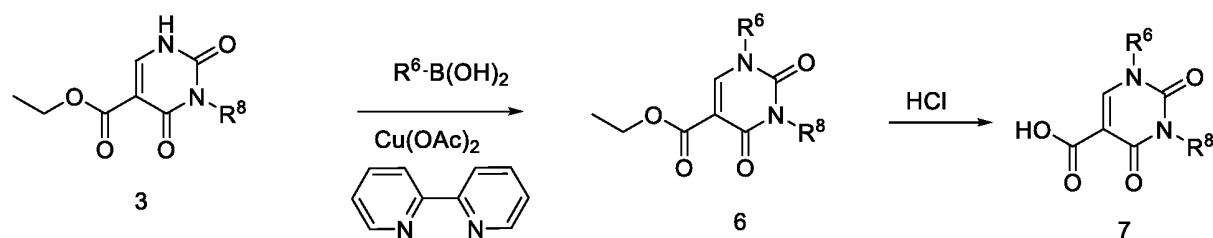


Схема 2

**[00620]** Схема 2 демонстрирует общий способ получения соединения 7, в которой  $R^6$  представляет собой циклопропил, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которых G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-1,  $R^6$  представляет собой циклопропил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

**[00621]** Соединение 3, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I (получают как на схеме 1), может быть обработано реагентом, имеющим формулу  $R^6$ -B(OH)<sub>2</sub>, в которой  $R^6$  представляет собой циклопропил, в присутствии  $Cu(OAc)_2$  и 2,2'-бипиридина с получением соединения 6. Обработка соединения 6 водным раствором кислоты дает соединение 7.

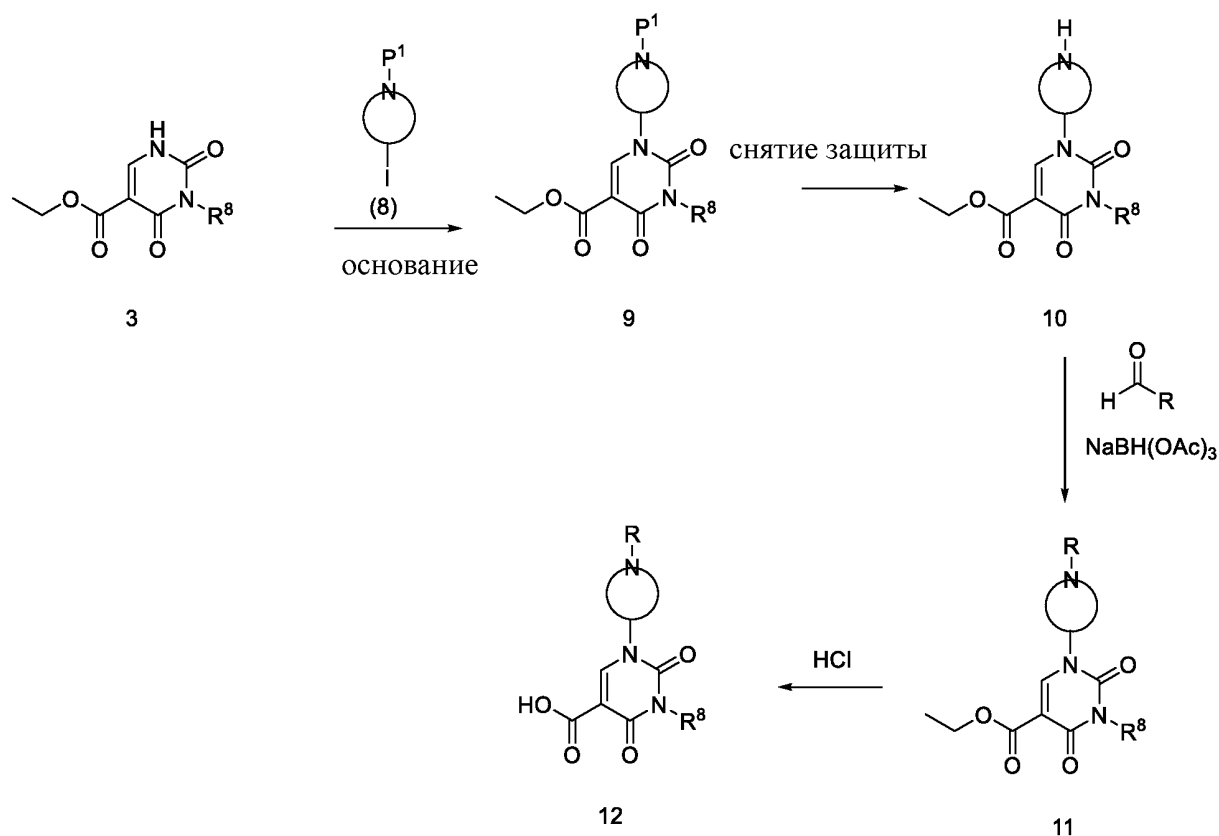


Схема 3

**[00622]** Схема 3 демонстрирует общий способ получения соединения 12, в котором  $R^6$  представляет собой  $\text{HetCys}^2$ , и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-1,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

**[00623]** Соединение 3, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I (получают как на схеме 1), может быть обработано реагентом (8), где  $P^1$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, (например, Boc) в присутствии основания (например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) с получением соединения 9. Защитная группа,  $P^1$  соединения 9, может быть удалена с получением соединения 10. Соединение 10 может взаимодействовать с реагентом, имеющим формулу  $\text{RC}(=\text{O})\text{H}$ , в которой R представляет собой C1-C6 алкил, в присутствии восстанавливающего агента (например,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) с получением соединения 11. Соединение 11 может быть обработано водным раствором кислоты с получением соединения 12.

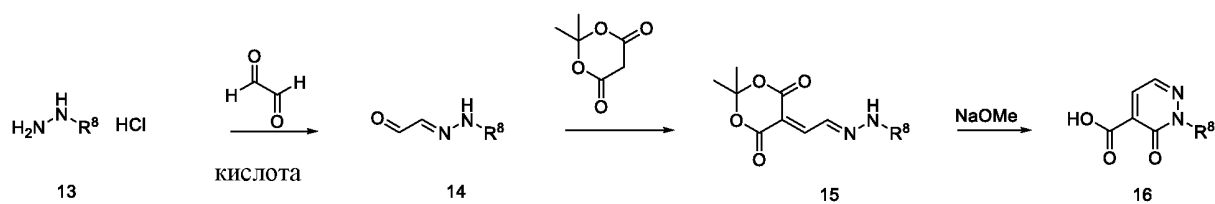


Схема 4

[00624] Схема 4 демонстрирует общий способ получения соединения 16, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-2,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород и  $R^3$  отсутствует.

[00625] Соединение 13, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, может быть обработано оксальальдегидом в присутствии кислоты с получением соединения 14. Соединение 14 может быть обработано 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом, в присутствии карбоновой кислоты (например, уксусной кислоты) и аминного основания (например, пиперидин) с получением соединения 15. Соединение 15 может быть обработано основанием (например, натрия метоксидом) с получением соединения 16.

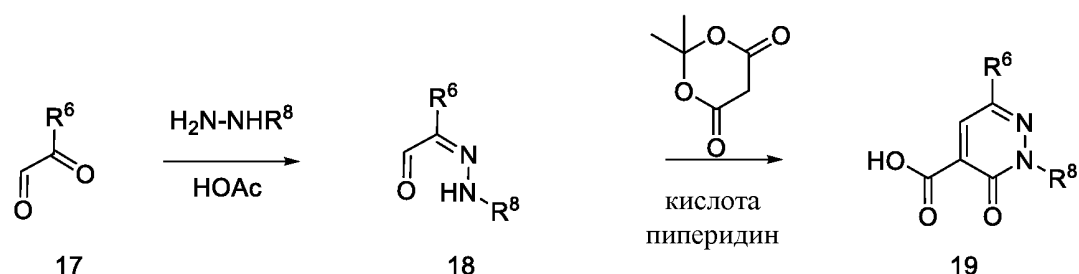


Схема 5

[00626] Схема 5 демонстрирует общий способ получения соединения 19, в котором  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, НОС1-C6 алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или hetСус<sup>2</sup>, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо

А, и Кольцо А представляет собой А-2,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

[00627] Соединение 17, в котором  $R^6$  представляет собой водород, С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси,  $P^2OC1-C6$  алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или  $hetCyc^2$ , и в котором  $P^2$  представляет собой защитную группу для гидроксидной группы, может взаимодействовать с реагентом, имеющим формулу  $H_2N-NHR^8$ , в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, с получением соединения 18, в качестве незначительного продукта. Соединение 18 может взаимодействовать с 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом в присутствии кислоты (например,  $HOAc$ ) и пиперидина с получением соединения 19, после чего, если  $R^6$  представляет собой  $P^2OC1-C6$  алкил, защитную группу для гидроксидной группы, удаляют.

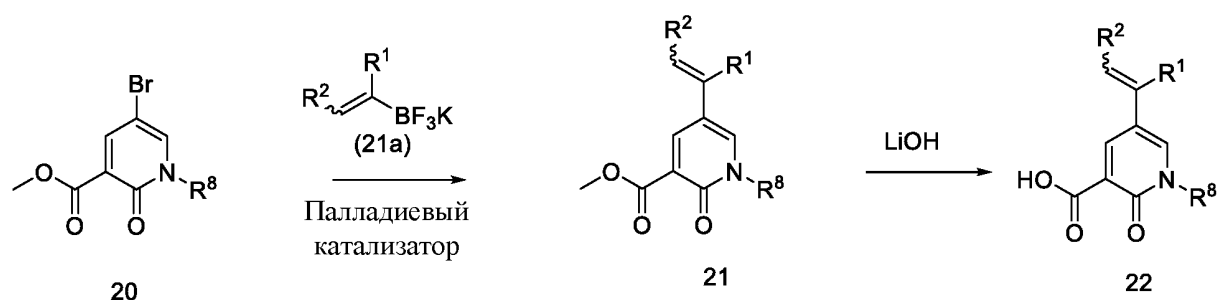


Схема 6

[00628] Схема 6 демонстрирует общий способ получения соединения 22, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, и  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой H или С1-С3 алкил, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-3,  $R^6$  представляет собой С1-С6 алкил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

[00629] Соединение 20, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, может взаимодействовать с соединением 21а, в котором  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой H или С1-С3 алкил, в присутствии палладиевого катализатора с получением соединения 21. Соединение 21 может быть обработано лития гидроксидом с получением соединения 22.

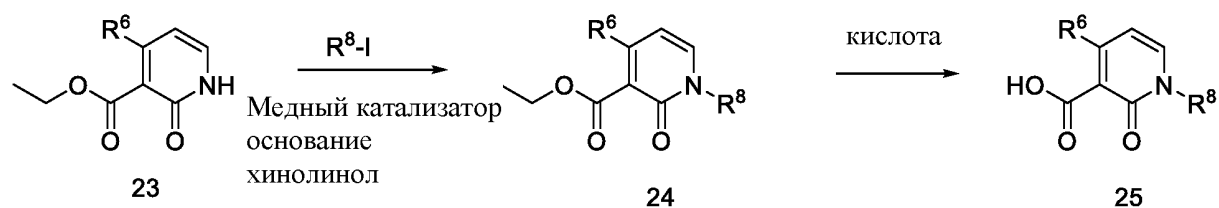


Схема 7

**[00630]** Схема 7 демонстрирует общий способ получения соединения 25, в котором  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкокси, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-3,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

**[00631]** Соединение 23, в котором  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкокси, может взаимодействовать с реагентом, имеющим формулу  $R^8-I$ , в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, в присутствии медного катализатора, основания, и хинолинола, с получением соединения 24. Обработка соединения 24 водным раствором кислоты дает соединение 25.

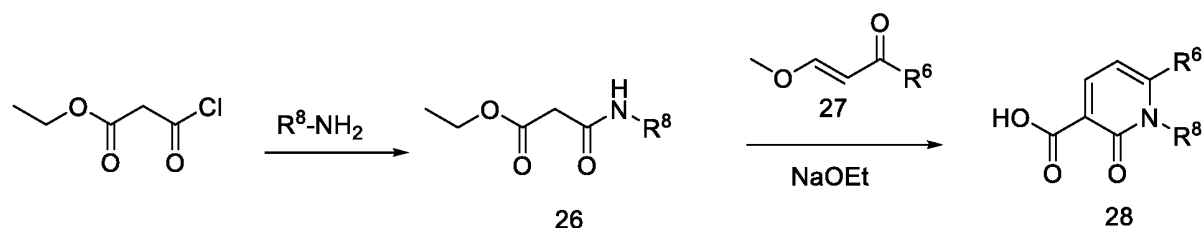


Схема 8

**[00632]** Схема 8 демонстрирует общий способ получения соединения 28, в котором  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, и  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-3,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

**[00633]** Этил 3-хлор-3-оксoproпаноат может взаимодействовать с реагентом  $R^8-NH_2$ , в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, с получением соединения 26. Соединение 26 может взаимодействовать с реагентом 27, в котором  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, в присутствии основания (например, натрия этоксида), с получением



соединения 28.

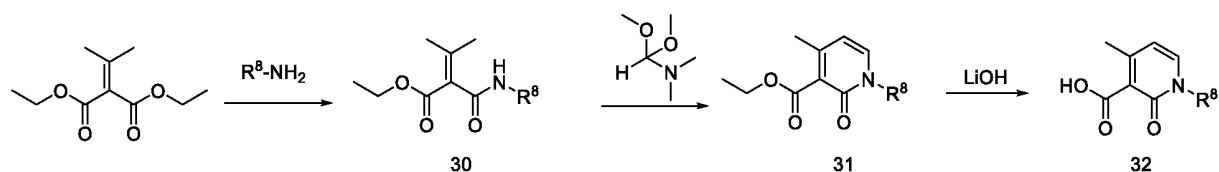


Схема 9

[00634] Схема 9 демонстрирует общий способ получения соединения 32, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-3,  $R^6$  представляет собой метил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

[00635] Диэтил 2-(пропан-2-илиден)малонат может взаимодействовать с реагентом, имеющим формулу  $R^8-NH_2$  в которой  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, в присутствии имидазола при повышенных температурах (например, при приблизительно 200 °C), с получением соединения 30. Соединение 30 может взаимодействовать с 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамин с получением соединения 31. Обработка соединения 32 лития гидроксидом дает соединение 32.

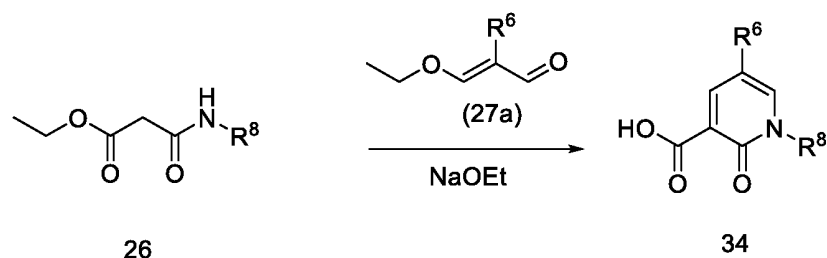


Схема 10

[00636] Схема 10 демонстрирует общий способ получения соединения 34, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-3,  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

[00637] Соединение 34 может быть получено путем обработки соединения 26 (которое

получают как на схеме 8), в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, реагентом 27а, в котором  $R^6$  представляет собой С1-С6 алкил, в присутствии натрия этоксида.

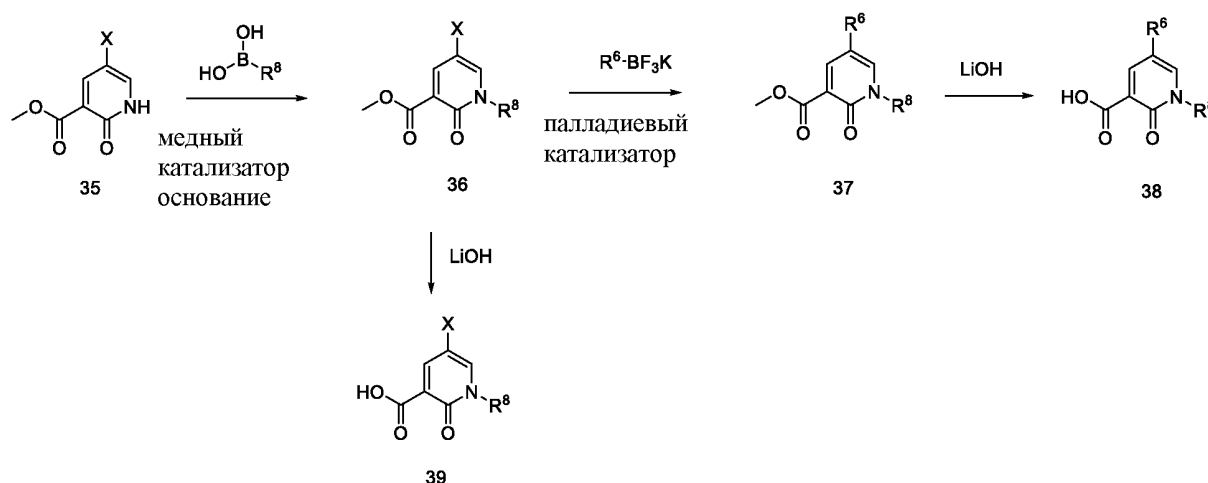
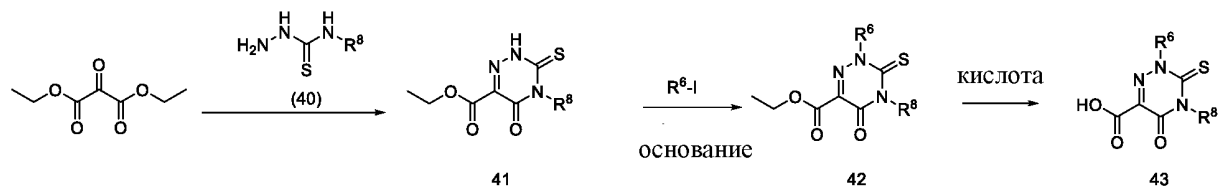


Схема 11

**[00638]** Схема 11 демонстрирует общий способ получения соединения 38, в котором  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^2$ , или С3-С6 циклоалкил, и  $R^6$  представляет собой С3-С6 циклоалкил, и соединение 39, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I и X представляет собой Cl или Br, которые представляют собой промежуточные соединения, приемлемые для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-3,  $R^7$  представляет собой водород и  $R^3$  отсутствует.

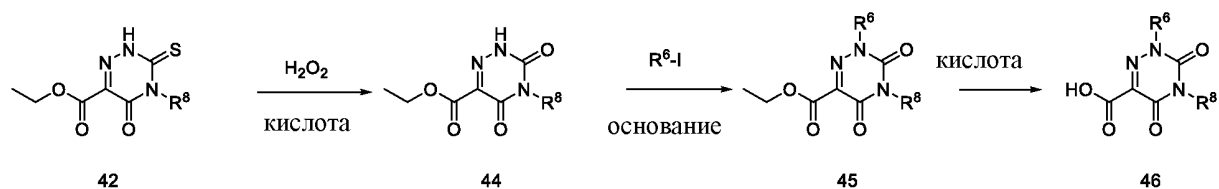
**[00639]** Соединение 35, в котором X представляет собой Cl или Br, может взаимодействовать с бороновой кислотой, имеющей формулу  $(\text{HO})_2\text{B}-\text{R}^8$ , в которой  $R^8$  представляет собой  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{hetAr}^2$ , или С3-С6 циклоалкил, в присутствии медного катализатора (например, меди(II) ацетата) и основания (например, пиридин) с получением соединения 36. Соединение 36 может быть обработано соединением, имеющим формулу  $\text{R}^6-\text{BF}_3\text{K}$ , в которой  $R^6$  представляет собой С3-С6 циклоалкил, с получением соединения 37. Обработка соединения 37 лития гидроксидом дает соединение 38. Соединение 39 может быть получено путем обработки соединения 36 лития гидроксидом.



**Схема 12**

**[00640]** Схема 12 демонстрирует общий способ получения соединения 43, в котором  $\text{R}^6$  представляет собой С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, гидроксис1-С6 алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>, и  $\text{R}^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-4,  $\text{R}^7$  представляет собой тиоксо, и  $\text{R}^3$  отсутствует.

**[00641]** Диэтил 2-оксомалонат может взаимодействовать с соединением, имеющим формулу 40, в которой  $\text{R}^8$  является таким, как определяется для формулы I, с получением соединения 41. Соединение 41 может быть обработано с реагентом, имеющим формулу  $\text{R}^6\text{-I}$ , в которой  $\text{R}^6$  представляет собой С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси,  $\text{P}^2\text{O-C1-C6}$  алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>, и  $\text{P}^2$  представляет собой защитную группу для гидроксила, в присутствии основания (например,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), с получением соединения 42. Обработка соединения 42 водным раствором кислоты дает соединение 43, после чего, если  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{P}^2\text{OC1-C6}$  алкил, защитную группу для гидроксила, удаляют.



**Схема 13**

**[00642]** Схема 13 демонстрирует общий способ получения соединения 46, в котором  $\text{R}^6$  представляет собой С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, гидроксис1-С6 алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup> и  $\text{R}^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-4,  $\text{R}^7$  представляет собой оксо, и  $\text{R}^3$  отсутствует.

**[00643]** Соединение 42, полученное в соответствии со Схемой 12, может быть обработано пероксидом водорода в присутствии кислоты с получением соединения 44. Соединение 44 может быть обработано соединением, имеющим формулу  $R^6-I$ , в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси,  $P^2O$ -C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ , и  $P^2$  представляет собой защитную группу для гидроксигруппы, в присутствии основания (например,  $K_2CO_3$ ) с получением соединения 45. Обработка соединения 45 водным раствором кислоты дает соединение 46, после чего, если  $R^6$  представляет собой  $P^2OC1-C6$  алкил, защитную группу для гидроксигруппы, удаляют.



**Схема 14**

**[00644]** Схема 14 демонстрирует общий способ получения соединения 50, в котором  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, гидроксигруппу, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ , и  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$  или циклопропил, которое представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-5,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

**[00645]** Метил 5-бром-4-гидроксиникотинат может быть обработан соединением, имеющим формулу  $R^6-I$ , в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси,  $P^2O$ -C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ , и  $P^2$  представляет собой защитную группу для гидроксигруппы, в присутствии основания (например,  $Cs_2CO_3$ ) с получением соединения 47. Соединение 47 может быть обработано бороновой кислотой 48, в котором  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$  или циклопропил, с получением соединения 49. Обработка соединения 49 водным раствором кислоты дает соединение 50, после чего, если  $R^6$  представляет собой  $P^2OC1-C6$  алкил, защитную группу для гидроксигруппы, удаляют.

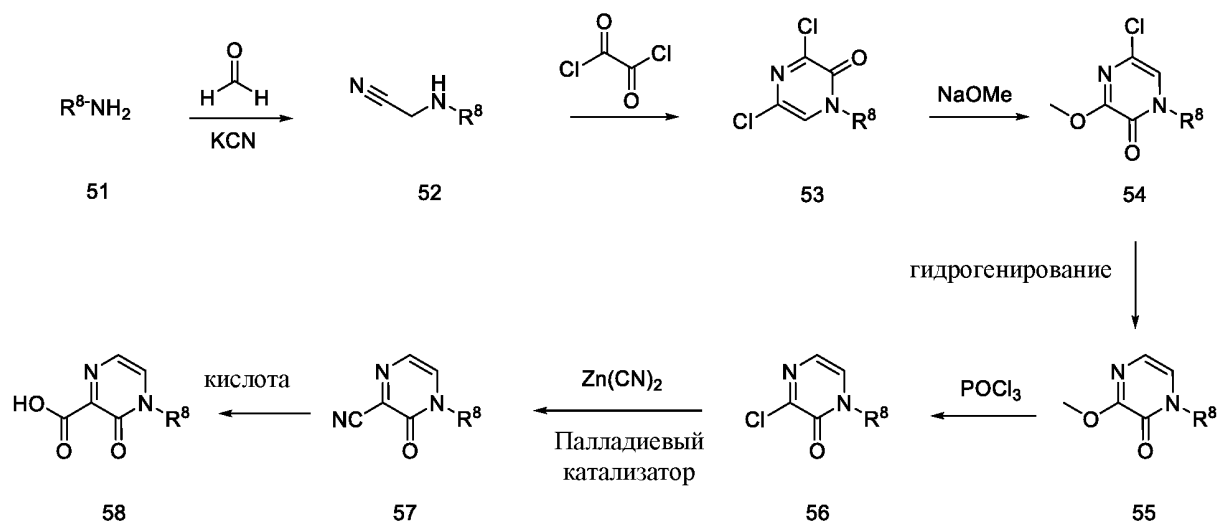
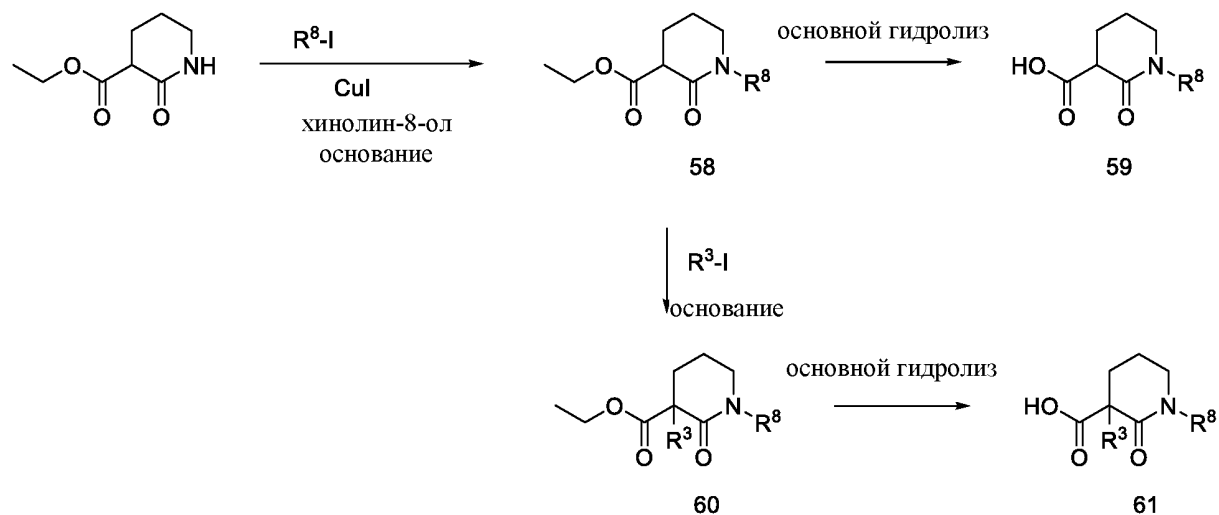


Схема 15

[00646] Схема 15 демонстрирует общий способ получения соединения 58, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-6,  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, и  $R^3$  отсутствует.

[00647] Соединение 51, в котором  $R^8$  является таким, как определяется для формулы I, может быть обработано формальдегидом и калия цианидом с получением соединения 52. Соединение 52 может быть обработано оксалилдихлоридом с получением соединения 53. Соединение 53 может быть обработано натрия метоксидом с получением соединения 54. Соединение 54 может быть восстановлено в стандартных условиях гидрогенирования (например, в атмосфере водорода в присутствии палладиевого катализатора такого как палладий на угле) с получением соединения 55. Соединение 55 может быть преобразовано в соединение 56 за счет обработки фосфорилхлоридом. Соединение 56 может быть обработано цианидом цинка в присутствии палладиевого катализатора и лиганда (например,  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  и  $\text{dppf}$ ) с получением соединения 57. Нитрильная группа, соединения 57 может быть гидролизирована за счет обработки водным раствором кислоты с получением соединения 58.



**Схема 16**

**[00648]** Схема 16 демонстрирует общий способ получения соединения 59, в котором  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил или  $hetCyc^3$ , и соединение 61, в котором  $R^3$  представляет собой C1-C6 алкил, и  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил или  $hetCyc^3$ , которые представляют собой промежуточные соединения, приемлемые для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-7,  $R^7$  представляет собой водород, и  $R^3$  представляет собой метил.

**[00649]** Этил 2-оксопиперидин-3-карбоксилат может быть обработан реагентом  $R^8\text{-I}$ , где  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил или  $hetCyc^3$ , в присутствии меди (I) йодида, хинолин-8-ола и основания (например,  $CsCO_3$ ) с получением соединения 58. Соединение 58 может быть гидролизировано в основных условиях (например, LiOH) с получением соединения 59.

**[00650]** Альтернативно, соединение 58 может быть обработано соединением, имеющим формулу  $R^3\text{-I}$ , в которой  $R^3$  представляет собой C1-C6 алкил, с получением соединения 60. Соединение 60 может быть гидролизировано в основных условиях (например, LiOH) с получением соединения 61.

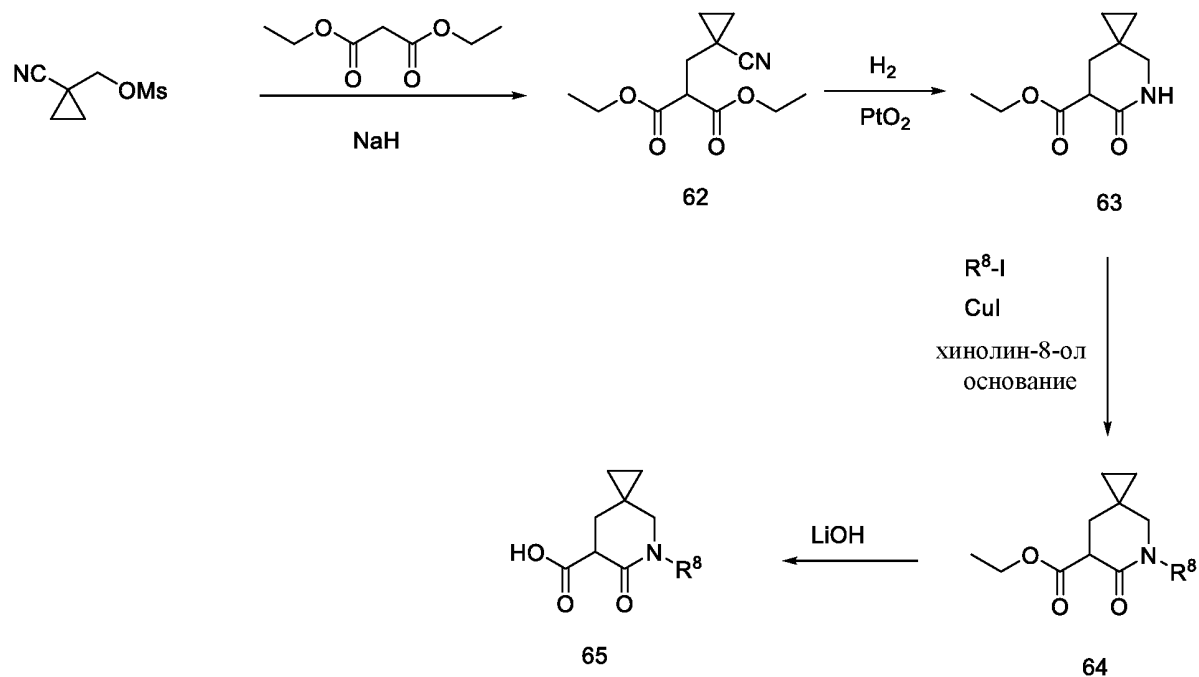
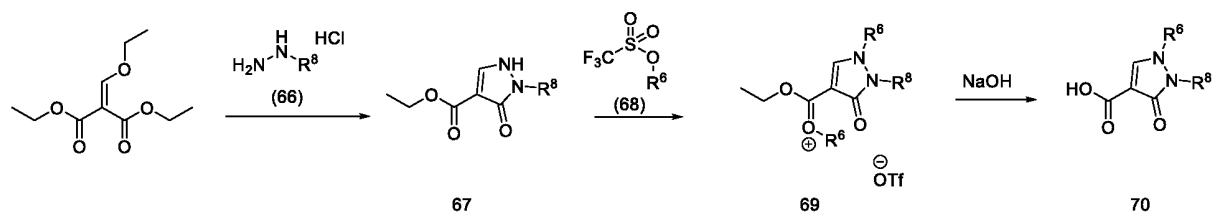


Схема 17

[00651] Схема 17 демонстрирует общий способ получения соединения 65, в котором  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил или  $hetCyc^3$ , которое представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо А, и Кольцо А представляет собой А-7,  $R^6$  и  $R^7$  вместе образуют циклопропильное кольцо, и  $R^3$  представляет собой водород.

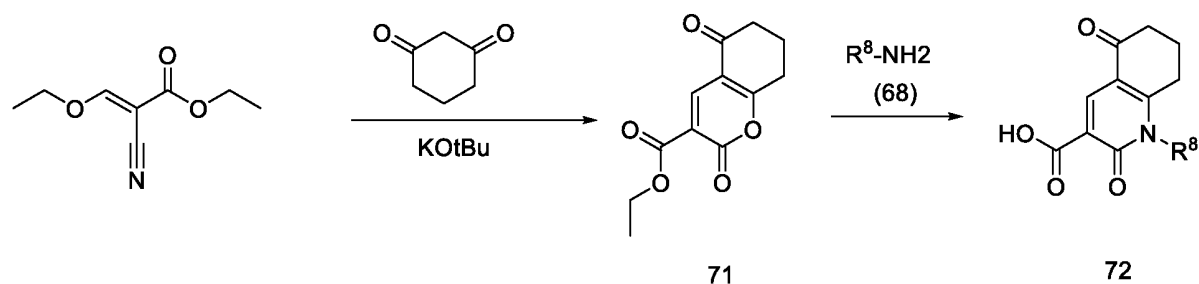
[00652] (1-Цианоциклопропил)метил метансульфонат может быть обработан диэтилмалонатом в присутствии натрия гидрида с получением соединения 62. Соединение 62 может подвергаться внутримолекулярной циклизации в присутствии водорода и каталитического количества платины(IV) оксида с получением соединения 63. Соединение 63 может быть обработано соединением, имеющим формулу  $R^8-I$ , в которой  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил или  $hetCyc^3$ , в присутствии меди (I) йодида, хинолин-8-ола и основания (например,  $CS_2CO_3$ ) с получением соединения 64. Соединение 64 может быть гидролизировано в основных условиях (например, LiOH) с получением соединения 65.



**Схема 18**

**[00653]** Схема 18 демонстрирует общий способ получения соединения 70, в котором  $\text{R}^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в котором G представляет собой Кольцо A, и Кольцо A представляет собой A-8,  $\text{R}^7$  представляет собой водород, и  $\text{R}^3$  отсутствует.

**[00654]** Диэтил 2-(этоксиметил)малонат может взаимодействовать с соединением 66, в котором  $\text{R}^8$  является таким, как определяется для формулы I, с получением соединения 67. Соединение 67 может взаимодействовать с соединением 68, в котором  $\text{R}^6$  представляет собой C1-C6 алкил, с получением соединения 69. Обработка соединения 69 натрия гидроксидом дает соединение 70.



**Схема 19**

**[00655]** Схема 19 демонстрирует общий способ получения соединения 72, в котором  $\text{R}^8$  является таким, как определяется для формулы I, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединений формулы I, в которой G представляет собой Кольцо B, и Кольцо B представляет собой B-1.

**[00656]** Этил(E)-2-циано-3-этоксіакрилат может взаимодействовать с циклогексан-1,3-дионом в присутствии калия трет-бутоксидом с получением соединения 71. Соединение 71 может взаимодействовать с реагентом  $\text{R}^8\text{-I}$ , в котором  $\text{R}^8$  является таким, как определяется



для формулы I, с получением соединения 72.

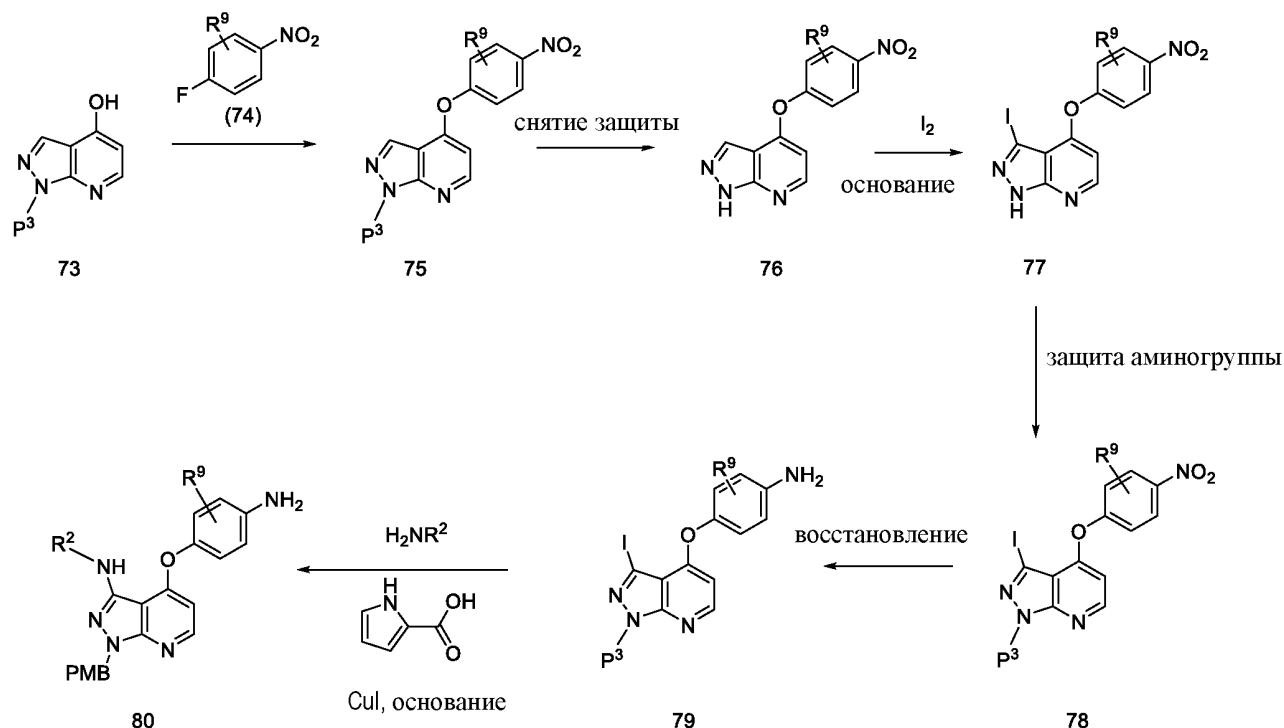


Схема 20

**[00657]** Схема 20 демонстрирует общий способ получения соединения 79, в котором R<sup>9</sup> является таким, как определяется для формулы I, и соединения 80, в котором R<sup>9</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определяется для формулы I, которые представляют собой промежуточные соединения, приемлемые для получения соединений формулы I, в которой X<sup>1</sup> представляет собой СН.

**[00658]** Соединение 73, в котором P<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы, (например, пара-метоксибензил; PMB), может взаимодействовать с соединением 74, в котором R<sup>9</sup> является таким, как определяется для формулы I, в присутствии основания с получением соединения 75. Защитная группа для аминогруппы, соединения 75 может быть выделено в стандартных условиях (например, TFA) с получением соединения 76. Соединение 76 может быть обработано I<sub>2</sub> в присутствии основания (например, КОН) с получением соединения 77. Аминогруппа соединения 77 может быть защищена в стандартных условиях с получением соединения 78, в котором P<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы, (например, пара-метоксибензил; PMB). Нитро группа, соединения 78 может

быть восстановлена в стандартных условиях (например, олово(II) хлорида) с получением соединения 79. Соединение 79 может быть обработано соединением, имеющим формулу  $H_2NR^2$ , в которой  $R^2$  является таким, как определяется для формулы I, в присутствии  $CuI$ , лиганда (например, 1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты), и основания (например, калия карбоната) с получением соединения 80.

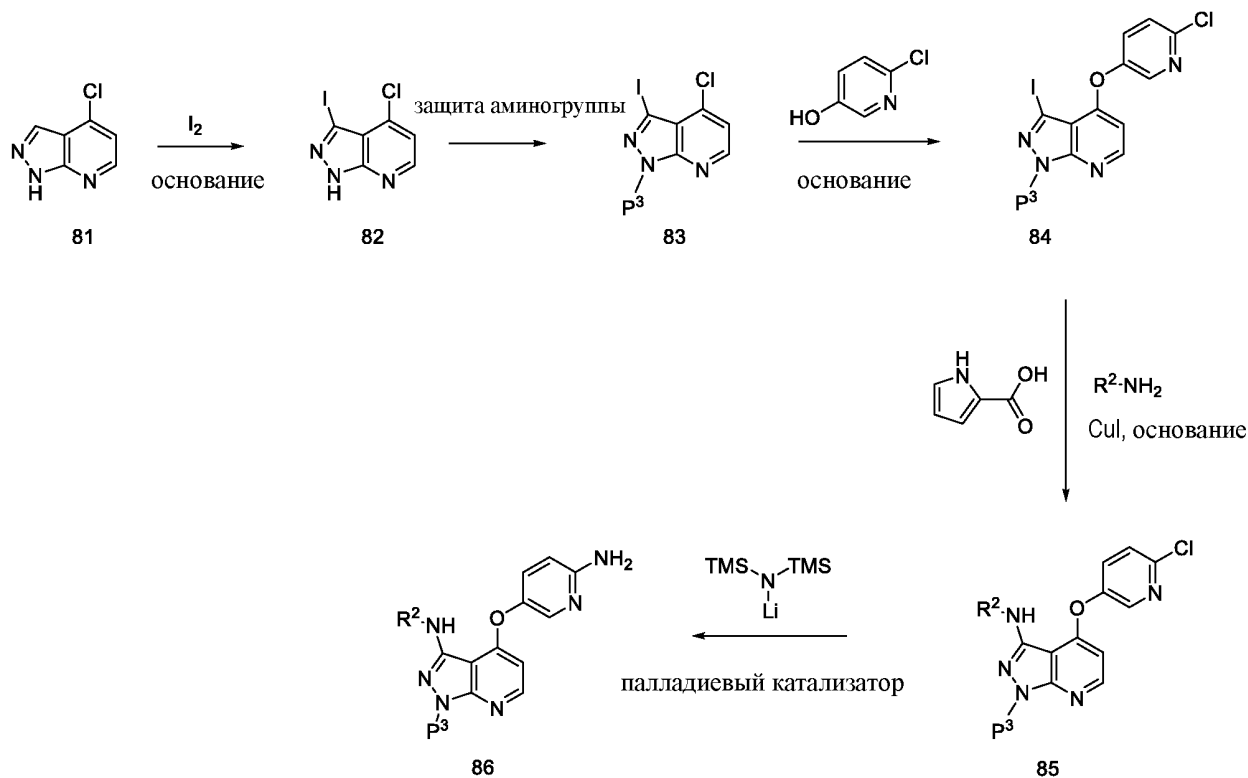


Схема 21

**[00659]** Схема 21 демонстрирует общий способ получения соединения 86, в котором  $R^2$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 фторалкил, (ди-C1-C6 алкокси)C2-C6 алкил-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-,  $Cyc^1$ ,  $Cyc^2$ , (het $Cyc^1$ )C1-C6 алкил-, ( $Ar^1$ ) C1-C6 алкил-, (het $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, или (HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-, которое представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединения формулы I, в котором  $X^1$  представляет собой N,  $R^9$  представляет собой водород, и  $R^2$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 фторалкил, (ди-C1-C6 алкокси)C2-C6 алкил-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-,  $Cyc^1$ ,  $Cyc^2$ , (het $Cyc^1$ )C1-C6 алкил-, ( $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, (het $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, или (HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-.

**[00660]** Соединение 81 может быть обработано  $I_2$  в присутствии основания (например, KOH) с получением соединения 82. Аминогруппа соединения 82 может быть защищена в

стандартных условиях (например, путем обработки 1-(хлорметил)-4-метоксибензолом в присутствии основания, например,  $K_2CO_3$ ) с получением соединения 83, в котором  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, (например, PMB). Соединение 83 может быть обработано 2-хлор-5-гидроксипиридином в присутствии основания (например,  $Cs_2CO_3$ ) с получением соединения 84. Соединение 84 может быть обработано реагентом  $H_2NR^2$ , в котором  $R^2$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, C1-C6 фторалкил, (ди-C1-C6 алкокси)C2-C6 алкил-, (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-,  $Cyc^1$ ,  $Cyc^2$ , (het $Cyc^1$ )C1-C6 алкил-, ( $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, (het $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, или (HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-, в присутствии CuI, лиганда (например, 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты), и основания (например, калия карбоната) с получением соединения 85. Соединение 85 может быть обработано лития бис(триметилсилил)амидом в присутствии палладиевого катализатора (например,  $Pd_2dba_3$ ) и лиганда (например, X-Phos) с получением соединения 86.

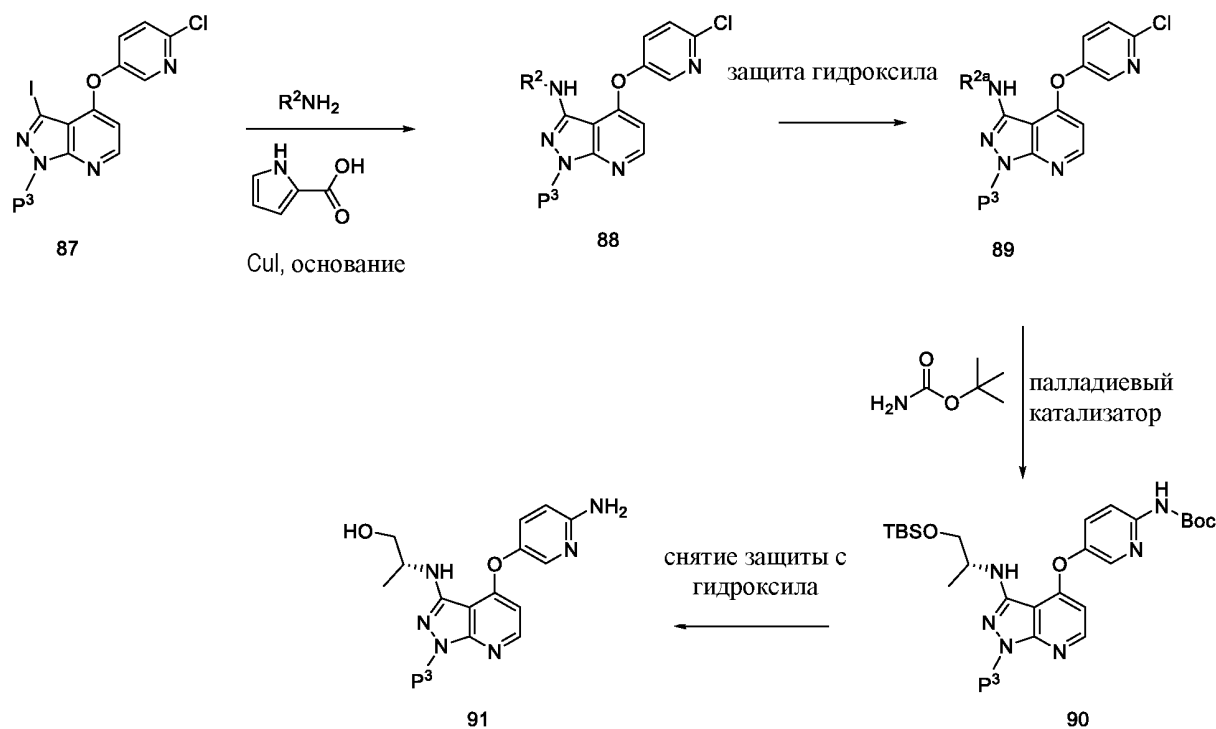


Схема 22

[00661] Схема 22 демонстрирует общий способ получения соединения 91, в котором  $R^2$  представляет собой гидроксиC1-C6 алкил, и  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, которая представляет собой промежуточное соединение приемлемое для получения соединения формулы I, в которой  $X^1$  представляет собой N, и  $R^9$  представляет

собой водород.

[00662] Соединение 87 (получают как на схеме 21), в котором  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, может быть обработано соединением, имеющим формулу  $H_2NR^2$ , в которой  $R^2$  представляет собой гидроксис1-С6 алкил, в присутствии  $CuI$ , лиганда (например, 1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты), и основания (например, калия карбоната) с получением соединения 88. Гидроксильный фрагмент  $R^2$  группы соединения 88 может быть защищен в стандартных условиях (например, путем обработки трет-бутилдиметилсилилхлоридом) с получением соединения 89, в котором  $R^{2a}$  представляет собой гидроксис1-С6 алкил, в котором гидроксильный фрагмент является защищенным. Соединение 89 может быть обработано трет-бутилкарбаматом в присутствии палладиевого катализатора (например,  $Pd_2dba_3$ ) и лиганда (например, X-Phos) с получением соединения 90. Удаление защитной группы для гидрокси в стандартных условиях дает соединение 91.

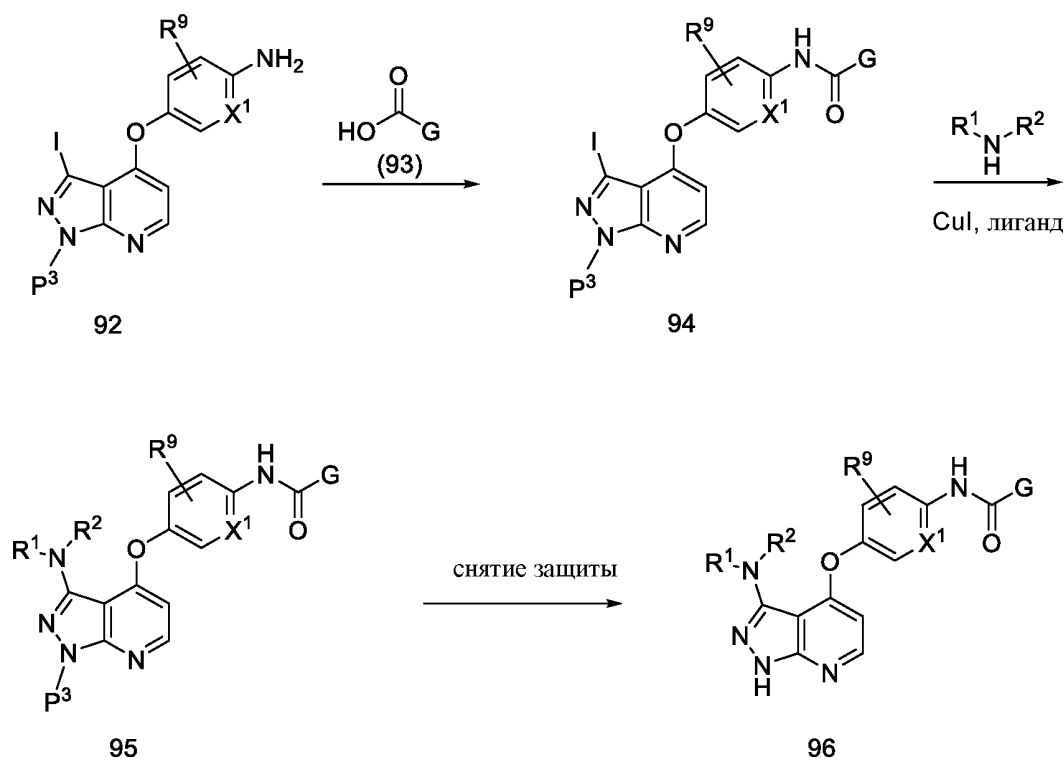
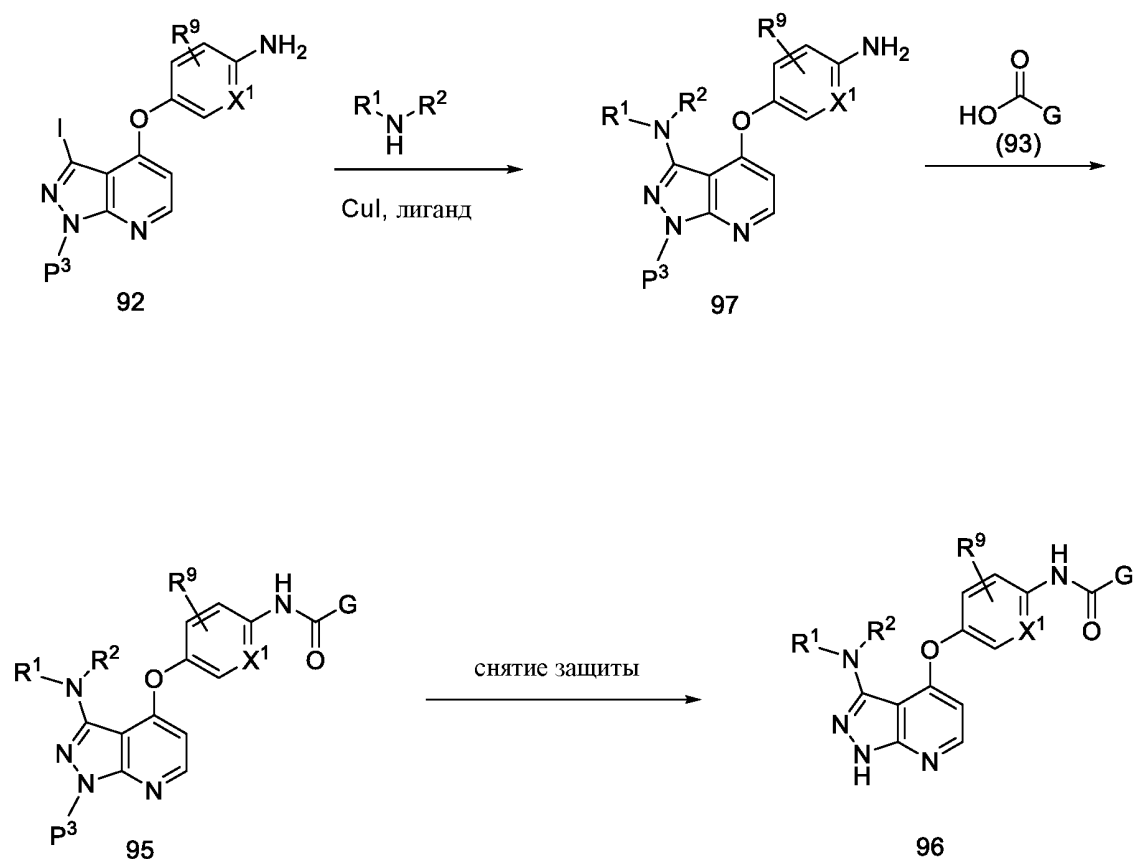


Схема 23

[00663] Схема 23 демонстрирует общий способ получения соединения 96, которое представляет собой соединение формулы I, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $R^9$  и  $G$  являются такими, как определяется для формулы I.

**[00664]** Соединение 92, в котором  $R^9$  и  $X^1$  являются такими, как определяется для формулы I и  $P^3$ , представляет собой защитную группу для аминогруппы, может быть обработано соединением 93, в котором G является таким, как определяется для формулы I, в присутствии конденсирующих реагентов (например, в присутствии HATU или EDCI/HOBt и диизопропилэтиламина) с получением соединения 94. Соединение 94 может быть обработано реагентом  $R^1R^2NH$ , в котором  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определяется для формулы I, и в которой, если  $R^2$  фрагмент содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, в присутствии меди(I) йодида и или в присутствии основания (например,  $K_2CO_3$ ) и 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты, или в присутствии лиганда (например, N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина) и основания (например,  $K_3PO_4$ ) с получением соединения 95. Удаление защитной группы для аминогруппы и гидроксильной группы, если присутствуют, в стандартных условиях (например, трифторуксусной кислоты) дает соединение 96. В вариантах осуществления, в которых G представляет собой B-1 (например, как на схеме 19), соединение 95, в котором G представляет собой B-2, образуется в качестве оксидативного побочного продукта во время стадии реакции преобразования соединения 94 в соединение 95.



**Схема 24**

**[00665]** Схема 24 демонстрирует альтернативный общий способ получения соединения 96, которое представляет собой соединение формулы I, в которой  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $R^9$  и  $G$  являются такими, как определяется для формулы I.

**[00666]** Соединение 92, в котором  $R^9$  и  $X^1$  являются такими, как определяется для формулы I, и  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, может быть обработано с реагентом, имеющим формулу  $R^1R^2NH$ , в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определяется для формулы I, и в которой, если  $R^2$  фрагмент содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа, является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, в присутствии меди(I) йодида, и или в присутствии основания (например,  $K_2CO_3$ ) и 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты, или в присутствии лиганда (например, N1,N2-димилэтан-1,2-диамина) и основания (например,  $K_3PO_4$ ) с получением соединения 97. Соединение 97 может быть обработано соединением 93, в котором  $G$  является таким, как определяется для формулы I, в присутствии конденсирующих реагентов (например, в

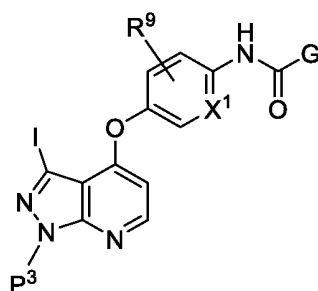
присутствии НАТУ или EDCI/НОВt и диизопропилэтиламина) с получением соединения 95. Удаление защитной группы для аминогруппы и гидроксильной группы, если присутствует, в стандартных условиях (например, трифторуксусной кислоты) дает соединение 96.

[00667] Термин “защитную группу для аминогруппы”, как используется в данном документе, касается производной группы, которая общепринято применяется для блокирования или защиты амино группы, при этом реакции осуществляются на других функциональных группах в соединении. Примеры приемлемых защитных групп для применения в любых способах, описанных в данном документе, включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы, имины, а также много N-гетероатомных производных, которые могут быть удалены для регенерирования желаемой аминной группы. Неограничивающие примеры защитных групп для аминогруппы представляют собой пара-метоксибензил (PMB), трет-бутилоксикарбонил (“Boc”), бензилоксикарбонил (“Cbz”) и 9-фторэтилметилэноксикарбонил (“Fmoc”). Дополнительные примеры данных групп и других защитных групп являются описанными T. W. Greene, et al., *Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006.

[00668] Гидроксильные группы могут быть защищены любой приемлемой защитной группой для гидроксила, например, как описывается в T. W. Greene, et al., *Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis*. New York: Wiley Interscience, 2006. Примеры включают бензил, тритил, силиловые простые эфиры, и подобные.

[00669] В одном варианте осуществления, в данном документе предусмотрен способ получения соединения формулы I, включающий:

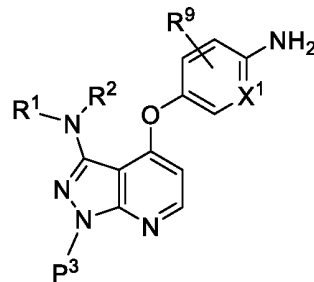
[00670] (a) взаимодействие соединения, имеющее формулу



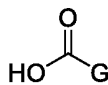
[00671] в которой  $X^1$ , G, и  $R^9$  являются такими, как определяется для формулы I, и  $R^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, с реагентом, который имеет формулу  $R^1R^2NH$ , в которой  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определяется для формулы I, и в

которой, если R<sup>2</sup> фрагмент содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, в присутствии меди(I) йодида и или в присутствии основания и 1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты, или в присутствии лиганда и основания, с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, и удаление гидроксильной группы, если присутствуют; или

[00672] (b) взаимодействие соединения, имеющее формулу:



[00673] в которой R<sup>9</sup> и X<sup>1</sup> являются такими, как определяется для формулы I, R<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы, и R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определяется для формулы I, в которой если R<sup>2</sup> фрагмент содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, с реагентом, имеющим формулу



[00674] в которой G является таким, как определяется для формулы I, в присутствии конденсирующих реагентов, с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, и удалением гидроксильной группы, если присутствует; и

[00675] необязательно образование его фармацевтически приемлемой соли.

[00676] Соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли могут моделировать или ингибировать активность одной или нескольких ТАМ-киназ. Способность соединений формулы I действовать в качестве ингибиторов одной или нескольких ТАМ-киназ может быть продемонстрирована анализами, описанными в Примерах А, В и С. Значения IC<sub>50</sub> показаны в таблицах в Примерах.

[00677] Соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли могут моделировать или ингибировать активность с-Met-киназы. Способность соединений формулы I действовать в качестве ингибиторов немутантного типа и определенных мутантных с-Met-киназ может быть продемонстрирована анализом, описанным в Примере D.



Значения  $IC_{50}$  показаны в таблице 9.

**[00678]** Как используется в данном документе, термин “ТАМ-киназа” касается одной, двух или всех трех ТАМ рецепторных тирозинкиназ, то есть, TYRO3, AXL и MER.

**[00679]** Как используется в данном документе, термин “ингибитор ТАМ-киназы” касается любого соединения, которое демонстрирует активность ингибирования относительно одной, двух или всех трех из ТАМ рецепторных киназ, то есть, соединения демонстрируют активность ингибирования относительно AXL, и/или MER, и/или TYRO3.

**[00680]** Как используется в данном документе, термин “ингибитора с-Met-киназы” касается любого соединения, которое демонстрирует активность ингибирования относительно немутантного типа или определенных мутантных с-Met-киназ. В одном варианте осуществления, термин “ингибитор с-met киназы” касается любого соединения, которое демонстрирует активность ингибирования относительно немутантного типа с-Met-киназы, или мутантной с-Met-киназы, выбранной из Del14, D1228H, D1228N, F1200I, L1195V, Y1230C, Y1230H и Y1230S.

**[00681]** В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно AXL. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно MER. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I имеет активность ингибирования относительно AXL и MER. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно AXL, MER и TYRO3. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно с-Met-киназы. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно одной или нескольких рецепторных тирозинкиназ, выбранных из AXL, MER, TYRO3, и с-Met. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно с-Met-киназы, которая не включает аминокислоты, кодированные экзоном 14. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемые соли имеют активность ингибирования относительно мутантной с-Met (например, любой из примеров мутировавших

c-Met протеинов, описанных в данном документе, или известных в данной области) (например, мутация в c-Met, вызывающая резистентность к ингибитору c-Met типа I).

**[00682]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно TAM-киназы и/или c-Met при меньше, чем приблизительно 1000 нМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 200 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как описывается в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно TAM-киназы и/или c-Met при меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, меньше, чем приблизительно 5 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как описывается в данном документе.

**[00683]** В одном варианте осуществления, иллюстративные соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно AXL при меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как описывается в данном документе.

**[00684]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно MER при меньше, чем приблизительно 200 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как описывается в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно MER при меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, меньше, чем приблизительно 5 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как предусматривается в данном документе.

**[00685]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно TYRO3 при

меньше, чем приблизительно 1000 нМ, меньше, чем приблизительно 750 нМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 250 нМ, меньше, чем приблизительно 200 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как описывается в данном документе.

**[00686]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют активность ингибирования ( $IC_{50}$ ) относительно c-Met при меньше, чем приблизительно 1000 нМ, меньше, чем приблизительно 750 нМ, меньше, чем приблизительно 500 нМ, меньше, чем приблизительно 250 нМ, меньше, чем приблизительно 200 нМ, меньше, чем приблизительно 100 нМ, меньше, чем приблизительно 50 нМ, меньше, чем приблизительно 25 нМ, меньше, чем приблизительно 10 нМ, или меньше, чем приблизительно 1 нМ, как измеряется в анализе, как описывается в данном документе.

**[00687]** В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли ингибируют все из трех ТАМ-киназ (то есть, AXL, MER и TYRO3) в пределах приблизительно 5-кратной разницы.

**[00688]** В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли являются селективными относительно AXL в отношении к MER. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, демонстрирует по меньшей мере 2-кратную селективность; по меньшей мере 3-кратную селективность; по меньшей мере 4-кратную селективность; по меньшей мере 5-кратную селективность; по меньшей мере 6-кратную селективность; по меньшей мере 7-кратную селективность; по меньшей мере 8-кратную селективность; по меньшей мере 9-кратную селективность; по меньшей мере 10-кратную селективность; по меньшей мере 11-кратную селективность; по меньшей мере 12-кратную селективность; по меньшей мере 13-кратную селективность; по меньшей мере 14-кратную селективность; по меньшей мере 15-кратную селективность; по меньшей мере 20-кратную селективность; по меньшей мере 25-кратную селективность; по меньшей мере 30-кратную селективность; по меньшей мере 35-кратную селективность; по меньшей мере 40-кратную селективность; по меньшей мере 45-кратную селективность; по меньшей мере 50-кратную селективность; или по меньшей мере 55-кратную селективность, относительно AXL по отношению к MER. В некоторых вариантах осуществления, селективность относительно

AXL и MER измеряется в ферментативном анализе (например, ферментативном анализе, как предусмотрено в данном документе).

**[00689]** В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, демонстрирует, по меньшей мере 5-кратную селективность; по меньшей мере 10-кратную селективность; по меньшей мере 15-кратную селективность; по меньшей мере 20-кратную селективность; по меньшей мере 25-кратную селективность; по меньшей мере 30-кратную селективность; по меньшей мере 35-кратную селективность; по меньшей мере 40-кратную селективность; по меньшей мере 50-кратную селективность; по меньшей мере 60-кратную селективность; по меньшей мере 70-кратную селективность; по меньшей мере 80-кратную селективность; по меньшей мере 90-кратную селективность; по меньшей мере 100-кратную селективность; по меньшей мере 125-кратную селективность; по меньшей мере 150-кратную селективность; или, по меньшей мере 200-кратную селективность, относительно AXL по отношению к TYRO3. В некоторых вариантах осуществления, селективность относительно AXL и TYRO3 измеряется в ферментативном анализе (например, ферментативном анализе, как предусмотрено в данном документе).

**[00690]** В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемые соли демонстрируют по меньшей мере 5-кратную селективность; по меньшей мере 10-кратную селективность; по меньшей мере 15-кратную селективность; по меньшей мере 20-кратную селективность; по меньшей мере 25-кратную селективность; по меньшей мере 30-кратную селективность; по меньшей мере 35-кратную селективность; или, по меньшей мере 40-кратную селективность, относительно MER по отношению к TYRO3. В некоторых вариантах осуществления, селективность относительно MER и TYRO3 измеряется в ферментативном анализе (например, ферментативном анализе, как предусмотрено в данном документе).

**[00691]** В некоторых вариантах осуществления, в данном документе предусмотрен способ ингибирования AXL-киназы, включающий контактирование AXL-киназы с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью.

**[00692]** В некоторых вариантах осуществления, в данном документе предусмотрен способ ингибирования MER-киназы, включающий контактирование MER-киназы с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью.

**[00693]** В некоторых вариантах осуществления, в данном документе предусмотрен способ

ингибирования TYRO3-киназы, включающий контактирование TYRO3-киназы с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью.

**[00694]** В некоторых вариантах осуществления, в данном документе предусмотрен способ ингибирования с-Met-киназы (например, любой из иллюстративных с-Met-киназ, описанных в данном документе), включающий контактирование с-Met-киназы с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью.

**[00695]** Соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли являются приемлемыми в лечении различных заболеваний, ассоциированных с повышенной (например, по меньшей мере на 1%, по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 4%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 14%, по меньшей мере на 16%, по меньшей мере на 18%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 55%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 110%, по меньшей мере на 120%, по меньшей мере на 130%, по меньшей мере на 140%, по меньшей мере на 150%, по меньшей мере на 160%, по меньшей мере на 170%, по меньшей мере на 180%, по меньшей мере на 190%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 210%, по меньшей мере на 220%, по меньшей мере на 230%, по меньшей мере на 240%, по меньшей мере на 250%, по меньшей мере на 260%, по меньшей мере на 270%, по меньшей мере на 280%, по меньшей мере на 290%, а́бо по меньшей мере 300%) экспрессией, уровнем и/или активностью одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, в раковой клетке или в иммунной клетке) (например, по сравнению с контролем, например, нераковой тканью или клеткой, или соответственной тканью или клеткой от контрольного субъекта, который не болен раком). В одном варианте осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли являются приемлемыми в лечении или предупреждении пролиферативных расстройств, таких как раковые. В одном варианте осуществления, опухоли с активированием мутации (например, точковой мутации, или хромосомной транслокации) в гене, кодирующим рецепторную тирозинкиназу и/или положительную регуляцию экспрессии рецепторной тирозинкиназы (например, любой из

ТАМ-киназ или с-Met-киназы, описанных в данном документе) может быть частично чувствительными к соединениям формулы I. В одном варианте осуществления, опухоли с мутацией в MET-гене, которая в результате приводит к пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК, являются чувствительными к соединениям формулы I. В другом варианте осуществления, опухоли, имеющие мутацию в MET-гене, которая в результате приводит к экспрессии с-Met-протеину, имеющему резистентность к ингибитору с-Met типа I, являются чувствительными к соединениям формулы I.

**[00696]** Как используется в данном документе, термины “лечить” или “лечение” касаются терапевтических или паллиативных мер. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются этим, облегчение, полностью или частично, симптомов, связанных с заболеванием, или расстройством, или состоянием, уменьшение степени заболевания, стабилизация (то есть, не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение состояния или облегчение состояния заболевания (например, одного или нескольких симптомов заболевания) и ремиссию (частичную или полную), или способность к выявлению, неспособность к выявлению. “Лечение” также может означать продолжение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не получается.

**[00697]** Как используется в данном документе, термины “субъект”, “индивидуум” или “пациент”, которые используются взаимозаменяемо, касаются любых животных, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъект испытывал и/или демонстрировал по меньшей мере один из симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта является определенным или диагностированным ТАМ-ассоциированное заболевание или расстройство (например, ТАМ-ассоциированный рак) и/или является определенным или диагностированным с-Met-ассоциированное заболевание или расстройство (например, с-Met-ассоциированный рак) (например, как определено с использованием одобренного регуляторным органом, например, FDA-одобренным, анализом или набором). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта является определенным или диагностированным рак, ассоциированный с одной или несколькими из ТАМ-киназ и/или с-

Мет-киназы (например, ТАК-связанный рак) (например, как определено с использованием одобренного регуляторным органом, например, FDA-одобренным, анализом или набором). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет опухоль, которая является ассоциированной с одной или несколькими из ТАМ-киназ и/или с-Мет-киназы (например, повышение экспрессии, уровня и/или активности одной или нескольких ТАМ-киназ и/или с-Мет-киназы в клетке (например, раковой клетке или иммунной клетке) по сравнению с контролем, например, нераковой тканью или соответственно тканью от контрольного субъекта, который не болен раком) (например, как определено с использованием одобренного регуляторным органом анализом или набором). В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревается ТАМ-ассоциированный рак и/или с-Мет-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет клиническую запись, которая указывает, что субъект имеет опухоль, которая является ассоциированной с одной или несколькими из ТАМ-киназ (например, ТАМ-ассоциированный рак) и/или с-Мет-киназой (и необязательно клиническую запись, указывающую, что субъект должен лечиться любой композицией, предусмотренной в данном документе). В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой пациента детского возраста.

**[00698]** Термин “пациент детского возраста”, как используется в данном документе, касается пациента возрастом до 21 года во время диагностики или лечения. Термин “детского возраста” может быть дополнительно разделен на разные субпопуляции, включающие: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двухлетнего возраста до 12 лет); и подростков (от 12 до 21 года (до, но не включая, двадцать второго дня рождения)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's of Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; та Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. В некоторых вариантах осуществления, пациент детского возраста представляет собой от рождения до первых 28 дней жизни, от 29-дневного возраста до меньше двух лет, от двухлетнего возраста до меньше, чем 12-летнего возраста, или 12-летнего возраста до 21-го года (до, но не включая, двадцать второй день рождения). В некоторых вариантах осуществления, пациент детского возраста представляет собой от рождения до первых 28 дней жизни, от 29-дневного возраста до возраста до 1 года, от месячного возраста до меньше чем четырехмесячного возраста, от

трехмесячного возраста до менее семимесячного возраста, от шестимесячного возраста до меньше, чем 1 летнего возраста, до 1 летнего возраста до меньше, чем 2 летнего возраста, от 2 летнего возраста до меньше, чем 3 летнего возраста, от 2 летнего возраста до меньше, чем семилетнего возраста, от 3 летнего возраста до меньше, чем 5 летнего возраста, от 5 летнего возраста до меньше, чем 10 летнего возраста, от 6 летнего возраста до меньше, чем 13 летнего возраста, от 10 летнего возраста до меньше, чем 15 летнего возраста, или от 15 летнего возраста до меньше, чем 22 летнего возраста.

**[00699]** Фраза “терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, которое, при введении пациенту, который нуждается в таком лечении, является достаточным для (i) лечения ассоциированного с TAM-киназой заболевания или расстройства (например, TAM-ассоциированный рак) и/или ассоциированного с c-Met-киназой заболевания или расстройства (например, MET-ассоциированный рак), (ii) ослабление, улучшения или устранением одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) отсрочки появления одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном документе. Количество соединения формулы I, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, идентификация (например, масса) пациента, который нуждается в лечении, но тем не менее может регулярно определяться специалистом в данной области.

**[00700]** Термин “регуляторное агентство” относится к государственному органу, который предоставляет разрешение на медицинское использование фармацевтических агентов в стране. Например, неограничивающий пример регуляторного органа представляет собой Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

**[00701]** Термин “TAM-ассоциированное заболевание или расстройство”, как используется в данном документе, касается заболеваний или расстройств, ассоциированных с, или которые имеют повышенную экспрессию и/или активность одной или нескольких из TAM-киназ в клетке (например, раковой клетке или иммунной клетке) (например, по сравнению с контролем, например, нераковой тканью или клеткой, или соответствующей тканью или клеткой от контрольного субъекта, который не болен раком) и/или где активация TAM-киназ, экспрессированных на нераковых клетках вносит вклад в заболевания. Неограничивающие примеры TAM-ассоциированного заболевания или расстройства



включают, например, рак (ТАМ-ассоциированный рак), например, любой из видов рака, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления, заболевание представляет собой рак, который сверхэкспрессирует одну или несколько ТАМ-киназ после лечения, по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом (например, одним или несколькими из любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе), например, нацеленным на киназу терапевтическим агентом, и/или химиотерапевтическим агентом, как описывается в данном документе). В одном варианте осуществления, заболевание является ассоциированным с сигналингом через одну или несколько ТАМ-киназ, экспрессированных в клетках иммунной системы (например, иммунных клетках, выбранных из группы ассоциированных с опухолью макрофагов, природных киллерных (NK) клеток, и подвидов ассоциированных с опухолью дендритных клеток), в которых экспрессия одной или нескольких ТАМ-киназ в иммунных клетках может ограничить способность иммунной системы пациента, делающей эффективным противоопухолевый ответ.

**[00702]** Термин “ТАМ-ассоциированный рак”, как используется в данном документе, касается видов рака, ассоциированных с, или имеющих повышенную экспрессию и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ в раковой клетке или иммунной клетке (например, по сравнению с контролем, например, нераковой тканью или клеткой, или соответствующей тканью или клеткой от контрольного субъекта, который не болен раком). Неограничивающие примеры ТАМ-ассоциированного рака являются описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитого протеина (например, аминокислоты 1-55 из TMEM87B и аминокислоты 433-1000 из MERTK) или AXL-MBIP слитого протеина. Описание иллюстративной хромосомной транслокации, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитого протеина, является представленным в Shaver et al. (*Cancer Res.* 76(16):4850-4860, 2016). Описание иллюстративной хромосомной транслокации, которая в результате приводит к экспрессии AXL-MBIP слитого протеина, является представленным в Seo et al. (*Genome Res.* 22:2109-2119, 2012). Хромосомные транслокации или полученная в результате экспрессия TMEM87B-MERTK или AXL-MBIP слитых протеинов может быть обнаружена, используя гибридизацию In Situ (например,

флуоресцентную гибридизацию In Situ (FISH)). Хромосомные транслокации, которые получают в результате экспрессии TMEM87B-MERTK или AXL-MBIP, могут быть обнаружены за счет секвенирования ДНК из образца, полученного от субъекта (например, крови, плазмы, мочи, ликвора, слюны, мокроты, бронхоальвеолярного промывания, желчи, лимфатической жидкости, кистозной жидкости, кишечных асцитов или опухолевой биопсии, полученного от субъекта). Иллюстративные способы, которые могут использоваться для секвенирования ДНК, являются известными в данной области и включают, например, секвенирование последующего поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР, и микроматричный анализ. Дополнительные способы, которые могут использоваться для обнаружения хромосомных транслокаций, которые получают в результате экспрессии TMEM87B-MERTK или AXL-MBIP слитых протеинов, или экспрессии TMEM87B-MERTK или AXL-MBIP слитых протеинов, является известным в данной области.

**[00703]** Термин “с-Met-ассоциированное заболевание или расстройство”, как используется в данном документе, касается заболеваний или расстройств, ассоциированных с, или имеющих повышенную экспрессию, уровень, и/или активность с-Met-киназы в клетке (например, раковой клетке или иммунной клетке) (например, по сравнению с контролем, например, нераковой тканью или клеткой, или соответствующей тканью или клеткой от контрольного субъекта, который не болен раком), и/или где активация с-Met-киназы, экспрессированной в нераковых клетках, вносит вклад в заболевание. Неограничивающие примеры с-MET-ассоциированного заболевания или расстройства включают, например, рак (с-MET-ассоциированный рак), например, любой из видов рака, описанных в данном документе. В одном варианте осуществления, заболевание представляет собой рак, который сверхэкспрессирует с-Met-киназу после введения по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента (например, одного или нескольких из любых из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе), например, нацеленного на киназу терапевтического агента и/или химиотерапевтического агента, как описывается в данном документе). В некоторых вариантах осуществления, заболевание представляет собой рак, имеющий более высокий уровень протеина с-Met-киназы (например, благодаря мутации в MET-гене, которая в результате приводит к снижению протеасомного разложения с-Met-киназы в клетке млекопитающего). В некоторых вариантах осуществления, заболевание представляет собой рак, имеющий более высокий уровень активности с-Met-киназы

благодаря активирующей мутации в с-MET-гене (например, любой из активирующих мутаций в с-MET-гене, описанных в данном документе), или повышения экспрессии с-Met-киназы в клетке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, заболевание представляет собой рак, который экспрессирует с-Met-киназу, которая является резистентной (например, к по меньшей мере определенной степени по сравнению с немутированным типом с-Met-киназы) к ингибитору с-Met типа I.

**[00704]** Рецепторные тирозинкиназы (RTK) представляют собой клеточные поверхностные протеины, которые передают сигналы из внеклеточной среды к клеточной цитоплазме и ядра для регулирования клеточных событий, таких как выживание, рост, пролиферация, дифференциация, адгезия, и миграция. Все RTK включают домен связывания внеклеточного лиганда и домен цитоплазматической тирозинкиназы протеина. Лиганд связывания приводит к димеризации RTK, которая запускает активацию цитоплазматической киназы и инициирует путь трансдукции сигналов по ходу транскрипции. RTK могут быть классифицированы на отдельные подсемейства на основе сходства последовательностей.

**[00705]** TAM рецепторные тирозинкиназы (TYRO3, AXL (также называется UFO) и MER) представляет собой новый класс врожденных иммунных контрольных точек, которые принимают участие в ключевых стадиях противоопухолевого иммунитета (Akalu, T, et al., *Immunological Reviews* 2017; 276:165-177). TAM-киназы характеризуются внеклеточным связывающим лигандным доменом, который состоит из двух иммуноглобулиноподобных доменов и двух доменов фибронектина типа III. Два лиганда, специфические для остановки роста 6 (GAS6) и протеин S (ProS), были идентифицированы для TAM-киназ. GAS6 может связываться и активировать все три TAM-киназы, тогда как ProS представляет собой лиганд для MER и TYRO3 (Graham et al., 2014, *Ature reviews Cancer* 14, 769-785).

**[00706]** TAM-киназы эктопично экспрессируются или чрезмерно экспрессируются в широком спектре видов рака, включая злокачественные опухоли молочной железы, толстой кишки, почки, кожи, легких, печени, мозга, яичника, предстательной железы, и щитовидной железы (Graham et al., 2014, *Ature reviews Cancer* 14, 769-785; та Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431) и играют важную роль в инициировании и поддержании опухоли. При активации AXL и MER могут регулировать опухолевую клеточную выживаемость, пролиферацию, миграцию и инвазию, ангиогенез, и взаимодействия опухоль-хозяин (Schoumacher, M. et al., *Curr. Oncol. Rep.* 2017; 19(3);19). Соответственно, блокирование

сигнализации TAM может способствовать привлечению адаптивного иммунитета и дополнять блокаду контрольных точек Т-клеток (Akalu, T, et al., *Immunological Reviews* 2017; 276:165-177). Следовательно, ингибирование TAM представляет привлекательный подход для нацеливания на другой класс онкогенных RTK (Graham et al., 2014, *Ature reviews Cancer* 14, 769-785; та Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431).

**[00707]** AXL изначально был идентифицирован как трансформирующий ген из ДНК пациентов с хроническим миелолейкозом (O'Bryan et al., 1991, *Molecular and Cellular Biology* 11, 5016-5031). GAS6 связывается с AXL и индуцирует дальнейшее аутофосфорилирование и активацию AXL тирозинкиназы. AXL активирует некоторые нисходящие сигнальные пути, включающие PI3K-AKT, RAF-MAPK, PLC-ПКС (Feneyrolles et al., 2014, *Molecular Cancer Therapeutics* 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). Чрезмерная экспрессия или чрезмерная активация протеина AXL коррелируется со стимулированием множественных опухолевых процессов. Высокие уровни экспрессии AXL являются ассоциированными с низким прогнозом в разных видах рака, такого как мультиформная глиобластома (Hutterer, M., et al., *Clin. Caner Res.* 2008, 14, 130-138), рак молочной железы (Wang, X., *Cancer Res.* 2013, 73, 6516-6525), рак легких (Niederst, M. et al, *Sci. Signaling*, 2013, 6, геб), остеосаркома (Han, J., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013, 435, 493-500), и острая миелоидная лейкемия (Ben-Batalla, L., et al., *Blood* 2013, 122, 2443-2452). AXL чрезмерно экспрессируется или амплифицируется при различных злокачественных заболеваниях, включая рак легких, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак молочной железы, меланому, и почечно-клеточную карциному (Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431), и чрезмерная экспрессия AXL коррелирует с плохим прогнозом (Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). Активация AXL способствует выживаемости, пролиферации, ангиогенезу, метастазированию и резистентности к химиотерапии и целевой терапии раковых клеток. Нокдаун AXL или антитело AXL могут ингибировать миграцию рака молочной железы и рака NSCLC *in vitro*, и блокировать рост опухоли на моделях ксенотрансплантатов (Li et al., 2009, *Oncogene* 28, 3442-3455). В клетках рака поджелудочной железы, ингибирование AXL уменьшало пролиферацию и выживание клеток (Koorstra et al., 2009, *Cancer Biology & Therapy* 8, 618-626). При раке предстательной железы, ингибирование AXL уменьшало клеточную миграцию, инвазию, и пролиферацию (Tai et al., 2008, *Oncogene* 27, 4044-4055). При тройном негативном раке молочной железы, пациенты, как правило, представляют

значительную клиническую проблему, поскольку они не реагируют на различные целевые способы лечения рака из-за очевидного отсутствия активации РТК. Однако, пациенты с тройным негативным раком молочной железы демонстрируют определенный ответ на химиотерапию на основе таксанов, и исследования допускают, что сочетание антимитотических лекарственных средств (например, доцетаксела) с ингибитором AXL сенсibiliзирует раковые клетки к антимитотическому лекарственному средству, и AXL в комбинации с антимитотическим лекарственным средством может быть целесообразной комбинированной терапией в данной ситуации заболевания (Wilson, et al., *Cancer Res.* 2014, 74(20), 5878-5890).

**[00708]** TAM-киназы могут вносить вклад в терапевтическую резистентность по, по меньшей мере, трем механизмам: внутренняя сигнализация о выживании в опухолевых клетках, индукция TAM-киназ как механизм выхода из опухолей, которые лечили онкоген-ориентированными препаратами, и иммуносупрессия в микросреде опухоли (Graham, et al., *Ature reviews Cancer*, 2014, 14, 769-785).

**[00709]** Было установлено, что TAM-киназы способствуют резистентности к цитотоксическим химиотерапиям (химиорезистентности) в клетках лейкемии и солидных опухолевых клетках (Graham, et al, *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14, 769-785). Установлено, что трансгенные лимфоциты, экспрессирующие эктопически MER, являются более резистентными к дексаметазону, чем лимфоциты немутантного типа (Keating, AK, et al., *Oncogene*, 2006, 25, 6092-6100), и стимулирование клеток B-ALL с помощью GAS6 повышенной резистентности к цитарабину (Shiozawa, Y., et al., *Neoplasia*, 2010, 12, 116-127). AXL индуцируется в клетках острого миелоидного лейкоза (AML), которые лечили цитотоксическими химиотерапиями, и он опосредует повышенную химиорезистентность (Hong, C.C., et al., *Cancer Lett.*, 2008, 268, 314-324). Клеточные линии хронической миелоидной лейкемии (CML), резистентной к химиотерапии имеют повышенный уровень AXL, и кшРНК-опосредованный нокдаун AXL повышает химиочувствительность в клетках CML и моделях ксенотрансплантатов (Zhao, Y., et al., *Cancer Invest.* 2012, 30, 287-294). Аналогичным образом, кшРНК-опосредованный MER нокдаун сенсibiliзирует В-клеточную острую лимфобластную лейкемию (B-ALL) и Т-клеточную острую лимфобластную лейкемию (T-ALL) к череде химиотерапий (Linger, R.M., et al., *Blood*, 2013, 122, 1599-1609; Brandao, L.N., et al., *Blood Pak J.*, 2013, 3, e101). В солидных опухолях,

таких как немелкоклеточный рак легких, аденокарцинома протока поджелудочной железы, астроцитомы, аденокарцинома легких, рак яичников, меланома, и мультиформная глиобластома, чрезмерная экспрессия AXL или MER способствует химиорезистентности, и кшРНК-опосредованное ингибирование сенсibiliзирует клетки к лечению цитотоксическими химиотерапевтическими препаратами (Linger, R.N., et al., *Oncogene*, 2013, 32, 3420-3431; Song, X., et al., *Рак*, 2011, 117, 734-743; Keating, A.K., et al., *Mol. Cancer Ther.* 2010, 9, 1298-1307; Lay, J.D., et al., *Cancer Res.* 2007, 67, 3878-3887; Zhao, Y., et al., *Cancer Invest*, 2012, 30, 287-294; Macleod, K., *Cancer Res.* 2005, 65, 6789-6800; Zhu, S., et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 17025-17030; Wang, Y., et al., *Oncogene* 2013, 32, 872-882).

**[00710]** В отличие от химиорезистентности, примеры приобретенной резистентности к ТАМ-киназам на данный момент являются ограниченными AXL. AXL регулируется в резистентных к иматинибу CML и клеточных линиях желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST) и образцах опухоли (Mahadevan, D., et al., *Oncogene*, 2007, 26, 3909-3919; Dufies, M., et al., *Oncotarget* 2011, 2, 874-885; Gioia, R., et al., *Blood*, 2011, 118, 2211-2221), и кшРНК-опосредованный нокдаун AXL восстановил чувствительность к иматинибу резистентных клеточных линий (Dufies, M., et al.). Аналогичным образом, AXL индуцируется в клеточных линиях HER2 (также называется ERBB2)-положительного рака молочной железы, резистентного к лапатинибу, и ингибирование AXL восстановило чувствительность к лапатинибу (Liu, L., et al., *Cancer Res.* 2009, 69, 6871-6878). AXL был ассоциирован с приобретенной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роси (EGFR) (например, лапатиниба и эрлотиниба) и терапевтических антител (например, цетуксимаба) в клеточных линиях тройного негативного рака молочной железы (Meyer, A.S. et al., *Sci. Signal* 2013, 6, ra66), колоректального рака (Brand, et al., *Cancer Res.* 2014, 74:5152-5164), рака головы и шеи (Kiles, K.M, et al., *Mol. Cancer Ther.* 2013, 12, 2541-2558), и немелкоклеточного рака легких (Zhang, *Nat. Genet.* 2013, 44(8), 852-860). AXL также был ассоциирован с приобретенной резистентностью к ингибиторам нацеливания других киназ, включающих ингибиторы PI3K $\alpha$ , такие как апелисиб (BYL719) при карциномах головы и шеи и плоскоклеточных карциномах пищевода (Elkabets, et al., *Cancer Cell* 2015, 27:533-546), ингибиторы MEK (например, U0126 (1,4-диамино-2,3-дициано-1,4-бис(о-аминофенилмеркапто)бутадиеи) и PD 325901 (1,4-диамино-2,3-дициано-1,4-бис(о-аминофенилмеркапто)бутадиеи) в клеточных линиях тройного негативного рака молочной

железы и меланомных клеточных линиях (Miller, et al., *Cancer Discovery* 2016, 6:382-39), фактора роста фибробластов (FGFR) (Ware, K.E., *Oncogenesis* 2013, 2, e39), киназы анапластической лимфомы (ALK) (Kim, H.R., et al., *Mol. Oncol.* 2013, 7, 1093-1102) и инсулиноподобного фактора роста 1 рецептора (IGF1R) (Huang, R., *Cancer Res.* 2010, 70, 7221-7231), и ингибирование AXL было продемонстрировано для преодоления или задержки резистентности данных ингибиторов. AXL является повышено регулируемым в клеточных линиях NSCLC и ксенотрансплантатах, которые являются резистентными к ингибиторам тирозинкиназы EGFR (эрлотиниба) и лекарственных средств на основе антител (цетуксимаба) (Brad, T.M., et al., *Cancer Res.* 2014, 74, 5152-5164; Zhang, Z., et al., *Nature Genet.* 2012, 44, 852-860), и он индуцируется у 20% сходящихся образцов опухоли, отобранных у пациентов с NSCLC после развития резистентности к ингибитору EGFR - эрлотинибу.

**[00711]** Относительно двойных ингибиторов MER и AXL, то нормальная роль MER и AXL в предупреждении или прекращении врожденного иммунно-опосредованного воспаления и ответов клеток естественных киллеров (NK) подрывается в микросреде опухоли. MER и AXL снижают противоопухолевую активность NK-клеток, что позволяет увеличить метастазы.

**[00712]** Изначально MER был идентифицирован как фосфопротеин из библиотеки экспрессии лимфобластоидов (Graham et al., 1995, *Oncogene* 10, 2349-2359). Как GAS6, так и ProS могут связываться с MER и индуцировать фосфорилирование и активацию MER-киназы (Lew et al., 2014. *eLife*, 3: e03385). Как и AXL, активация MER также передает нисходящие сигнальные пути, включая PI3K-Akt и Raf-MAPK (Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). MER является чрезмерно экспрессированным во многих видах рака, включая множественную миелому, рак желудка, предстательной железы, молочной железы, меланому и рабдомиосаркому (Linger et al., 2008, *Oncogene* 32, 3420-3431). Нокдаун MER ингибирует клеточный рост множественной миеломы *in vitro* и в моделях ксенотрансплантатов (Waizenegger et al., 2014, *Leukemia*, 1-9). При остром миелоидном лейкозе нокдаун MER вызывал апоптоз, уменьшение образований в толстой кишке, и повышенную выживаемость в мышинной модели (Lee-Sherick et al., 2013, *Oncogene* 32, 5359-5368). MER ингибирование увеличивало апоптоз, уменьшало образование в толстой кишке, повышало химиочувствительность, и уменьшало опухолевый рост в NSCLC (Linger et al., 2013, *Oncogene* 32, 3420-3431). Подобные эффекты наблюдаются для нокдауна MER при меланоме (Schlegel et al., 2013) и глиобластоме (Wang et al., 2013, *Oncogene* 32, 872-882).

**[00713]** TYRO3 изначально был идентифицирован с помощью исследования по клонированию на основе ПЦР (Lai and Lemke, 1991, *Neuron* 6, 691-704). Оба лиганда, GAS6 и ProS, могут связываться и активировать Tyro3. TYRO3 также играет роль в росте и распространении рака. TYRO3 чрезмерно экспрессируется в клетках меланомы, и нокдаун TYRO3 индуцирует апоптоз в этих клетках (Demarest et al., 2013, *Biochemistry* 52, 3102-3118).

**[00714]** Киназы TAM стали потенциальными целями иммунной онкологии. Длительные клинические реакции на блокаду иммунной контрольной точки, которые наблюдаются у больных раком, четко указывают на то, что иммунная система играет решающую роль в иницировании и поддержке опухоли. Генетические мутации раковых клеток могут обеспечить разнообразный набор антигенов, которые иммунные клетки могут использовать для различения опухолевых клеток от их нормального аналога. Однако, раковые клетки развили множество механизмов уклонения от иммунного надзора хозяина. На самом деле, одной отличительной чертой рака человека является его способность избегать разрушения иммунитета. Раковые клетки могут индуцировать иммуносупрессивную среду, способствуя образованию макрофагов, ассоциированных с опухолью M2, супрессорных клеток, производных миелоидов, и регуляторных Т-клеток. Раковые клетки, также могут производить высокий уровень иммунных протеинов контрольной точки, таких как PD-L1, чтобы вызвать анергию или истощение Т-клеток. Сейчас стало ясно, что опухоли кооптируют определенные пути иммунной контрольной точки как главный механизм иммунной резистентности (Pardoll, 2012, *Cancer* 12, 252-264). Антагонизация данных негативных регуляторов функции Т-клеток антителами, показала впечатляющую эффективность в клинических испытаниях ряда злокачественных опухолей, включая запущенную меланому, немелкоклеточный рак легких и рак мочевого пузыря. Хотя данные способы лечения показали обнадеживающие результаты, не все пациенты демонстрируют противоопухолевый ответ, предполагая, что другие иммуносупрессивные пути также могут быть важными.

**[00715]** Показано, что TAM-киназы функционируют как контрольные точки для иммунной активации в опухолевой среде. Все TAM-киназы экспрессируются в НК-клетках, и TAM-киназы подавляют противоопухолевую активность НК-клеток. LDC1267, низкомолекулярный ингибитор TAM-киназы, активирует НК-клетки и блокирует метастазирование на опухолевых моделях с разной гистологией (Paolino et al., 2014, *Nature* 507, 508-512). Кроме того, MER-киназа снижает активность ассоциированных с опухолью



макрофагов за счет усиленной секреции иммуносупрессивных цитокинов, таких как ИЛЮ и ИЛ4, и уменьшает продуцирование иммуноактивирующих цитокинов, таких как ИЛ12 (Cook et al., 2013, *The Journal of Clinical Investigation* 123, 3231-3242). Показано, что ингибирование MER уменьшает этот эффект. Как результат, нокаутированные мыши MER являются резистентными к образованию опухоли PyVmT (Cook et al., 2013, *Journal of Clinical Investigation* 123, 3231-3242). Роль TAM-киназ в иммунном ответе также подтверждается исследованиями на нокаутных мышах. Мыши с тройным нокаутом TAM (ТКО) являются жизнеспособными. Однако, у этих мышей наблюдались признаки аутоиммунного заболевания, включая увеличение селезенки и лимфатических узлов, продуцирование аутоантител, отек натоптышей и суставов, поражение кожи и системная красная волчанка (Lu and Lemke, 2001, *Science* 293, 306-311). Это согласуется с нокаутным фенотипом для одобренных иммунно-онкологических мишеней, таких как CTLA4 и PD-1. Как CTLA-4, так и PD-1 нокаутные мыши демонстрировали признаки аутоиммунного заболевания, и эти мыши погибали в течение нескольких недель после рождения (Chambers et al., 1997, *Immunity* 7, 885-895; и Nishimura et al., 2001, *Science* 291, 319-322). Следовательно, ингибирование TAM-киназ самостоятельно или в комбинации с другими иммунными терапиями могут повышать способность иммунной системы давать терапевтически полезный иммунный ответ против рака.

**[00716]** MET рецепторные тирозинкиназы (например, c-Met) контролируют рост, инвазию и метастазирование в раковых клетках. c-Met активируется при раке человека за счет варьирования различных молекулярных механизмов (смотрите, например, Zhang et al., *Carcinogenesis* 4:345-355, 2016). Например, c-Met-ассоциированное заболевание или состояние (например, c-MET-ассоциированный рак) включает: (i) мутации, изменяющие последовательность и повышают активность c-Met-киназы; (ii) мутации в регуляторных последовательностях, контролирующих экспрессию c-Met, или регуляторы экспрессии c-Met, которые обеспечивают повышенную экспрессию c-Met; (iii) мутации, изменяющие c-Met полипептидную последовательность, чтобы обеспечить увеличенный период полувыведения c-Met-киназы (например, мутация в MET-гене, которая в результате приводит к пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК, которая в результате приводит к повышенному уровню c-Met в клетке млекопитающего); (iv) метилирование MET-гена (смотрите, например, Nones et al., *Int. J. Рак* 135:1110-8, 2014); (v) метилирование длинного диспергированного ядерного

элементи (L1), присутствующего в нитроне MET между экзоном 2 и экзоном 3 (Weber et al., *Oncogene* 29:5775-5784, 2010); (vi) *MET-генная амплификация*; или (vii) путем одновременной экспрессии рецептора и лиганда, что в результате приводит к аутокринной стимуляции раковых клеток (Birchmeier et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4:915-925, 2003).

[00717] Иллюстративные мутации в MET-гене, изменяющие последовательность с-Met-киназы и повышающие активность с-Met-киназы (например, по сравнению с немутантным типом с-Met-киназы) включают, но не ограничиваются этим, те, которые приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Иллюстративный перечень мутаций в MET-гене, изменяющие последовательность с-Met-киназы и повышающие активность с-Met-киназы**

мутация MET изоформы 1	мутация MET изоформы 2	Ссылки
V1092I	V1110I	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1094L	H1112L	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1094R	H1112R	Schmidt et al., <i>Cancer Research</i> 58:1719-1722, 1998
H1094Y	H1112Y	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
H1106D	H1124D	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
D1228H	D1246H	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
D1228N	D1246N	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
Y1230C	Y1248C	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
Y1230D	Y1248D	Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999
Y1230H	Y1248H	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002
M1250T	M1268T	Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002

Иллюстративные мутации, изменяющие с-Met полипептидную последовательность, для обеспечения увеличения периода полувыведения с-Met-киназы (по сравнению с немутантного типа с-Met-киназой) включают, но не ограничиваются этим, мутации, приведенные в таблице 2, способствующие пропуску экзона 14 MET во время сплайсинга мРНК. Иные иллюстративные мутации, которые, как предусматривается, способствовать пропуску экзона 14 MET во время сплайсинга мРНК включают, но не ограничиваются этим, те, которые являются раскрытыми в Frampton et al., *Cancer Discovery* 5(8):850-9, 2015; и Heist et al., *Oncologist* 21(4):481-6, 2016. Часть протеина с-Met, кодируемая экзоном 14, наиболее заметно Y1003 в DrYR мотиве, является необходимым для эффективного рекрутинга E3 убихитин-протеиновой лигазы CBL, нацеливающая MET на убихитин-опосредованную деградацию (Lee et al., *J. Biol. Chem.* 269:19457-61, 1994; Lee et al., *Exp. Mol. Med.* 38:565-73,

2006; Lee et al., *Oncogene* 33:34-43, 2014). Пропуск экзона 14 MET при сплайсинге мРНК в результате приводит к с-Met-киназе, которая поддерживает рамку считывания, и которая демонстрирует повышенную стабильность с-Met протеина и длительный сигналинг при стимуляции HGF, что приводит к увеличению онкогенного потенциала (Peschard et al., *Mol. Cell* 8:995-1004, 2001; Abella et al., *Mol. Cell. Biol.* 25:9632-45, 2005). другие иллюстративные мутации, изменяющие полипептидную последовательность с-Met, для обеспечения увеличения периода полувыведения с-Met-киназы включают, но не ограничиваются этим аминокислотное замещение при Y1003 (например, Y1003F аминокислотное замещение) (Peschard et al., *Mol. Cell* 8:995-1004, 2001).

**Таблица 2. Иллюстративный перечень мутаций, обеспечивающих пропуск экзона 14 MET**

Хромосомное расположение	Референтная последовательность	Изменена последовательность ('-' указывает делецию)	Ссылки
chr7:116411875-116411897	AAGCTCTTTCTTTCTCTCTGTT	-	Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:116412022-116412050	ACCGAGCTACTTTTCCAGAAGGTATATT	-	Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:116412043-116412044	G	T	Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66(1):283-289, 2006
chr7:116411854-116411874	CCCATGATAGCCGTCTTAA	-	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116411884-116411895	CTTTCTCTCTG	-	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116411886-116411905	TTCTCTCTGTTTAAAGATC	-	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116412043-116412044	G	A	Onozato et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 4:5-11, 2009.
chr7:116412043-116412044	G	T	Asaoka et al., <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 394:1042-6, 2010.
chr7:116411884-116411896	CTTTCTCTCTGT	-	Jenkins et al., <i>Clin. Paqu легень</i> 16:e101-e104, 2015.
chr7:116412042-116412043	G	C	Waqar et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 10:e29-31, 2015.
chr7:116412042-116412043	G	C	Mendenhall et al., <i>J. Thorac. Oncol.</i> 10:e23-34, 2015.

Иллюстративные с-MET-ассоциированные виды рака включают, но не ограничиваются этим, те, которые приведены в таблице 3.

**Таблица 3. Иллюстративные с-MET-ассоциированные виды рака, демонстрирующие повышенную экспрессию и/или активность с-Met**

Вид рака	Тип генетических альтераций	Ссылки
Рак желудочно-кишечного тракта (GI); Рак желудка	<i>MET</i> -генная амплификация; Аминокислотное замещение в киназном домене (например, аминокислотное замещение в положении I108, например, A1108S аминокислотное замещение); точечная мутация, обеспечивающая пропуск <i>MET</i> экзона 14 во время сплайсинга мРНК (например, chr7:116412043-116412044, G к T мутации)	Mo et al., <i>Chronic Dis. Transl. Med.</i> 3(3):148-153, 2017; Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017; Asaoka et al., <i>Biochem. Biophys. Res. Comm.</i> 394:1042–6, 2010.
Колоректальная аденокарцинома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1253 (например, Y1253D аминокислотное замещение); и аминокислотное замещение в положении 1248 (например, Y1248H аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Колоректальная карцинома (CRC)	<i>MET</i> -генная амплификация; <i>MET</i> чрезмерная экспрессия; аминокислотные замещения в JM домене с-Met-киназы (например, аминокислотное замещение в положении 970 (например, R970C аминокислотное замещение) и аминокислотное замещение в положении 992 (например, T992I аминокислотное замещение)	Zeng et al., <i>Pak Lett.</i> 265:258-269, 2008; Kong-Beltran et al., <i>Cancer Res.</i> 66:283-9, 2006; Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017.
Немелкоклеточный рак легких (NSCLC)	Точечная мутация, обеспечивающая пропуск <i>MET</i> экзона 14 во время сплайсинга мРНК; <i>MET</i> -генная амплификация;	Ichimura et al., <i>Jpn J. Cancer Res.</i> 87:1063-1069, 1996; Ma et al., <i>Cancer Res.</i> 63:6272-81, 2003; Kong-Beltran et al., <i>Cancer</i>

	<p>аминокислотные замещения в домене с-Met-киназы (например, аминокислотное замещение в положении 970 (например, R970C аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1058 (например, S1058P аминокислотное замещение)); аминокислотное замещение в JM домене с-Met-киназы (например, аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 1058 (например, S1058P аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 970 (например, R970C аминокислотное замещение), и аминокислотное замещение в положении 992 (например, T992I аминокислотное замещение)).</p>	<p><i>Res.</i> 66:283-9, 2006; Tovar et al., 2017, <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017</p>
<p>гепатоклеточная карцинома (HCC)</p>	<p><i>MET</i> чрезмерная экспрессия; Аминокислотные замещения в киназном домене с-Met (например, аминокислотное замещение в положении 1191 (например, T1191I аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 1262 (например, J1262R аминокислотное замещение), или аминокислотное замещение в положении 1268 (например, M1268T або M1268I</p>	<p>Goyal et al., <i>Clin. Cancer Res.</i> 19:2310-2318, 2013; Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017; Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015</p>

	аминокислотное замещение)); аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение)	
Наследственная папиллярная карцинома почки (HPRC)	Аминокислотные замещения в киназном домене c-Met (например, аминокислотное замещение в положении 112 (например, H112R, H112L, или H112I аминокислотное замещение), аминокислотное положение, как положение 1230 (например, Y1230C, Y1230H, или Y1230D аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 1246 (например, D1246N аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 1248 (например, Y1248C аминокислотное замещение), аминокислотное замещение в положении 1268 (например, M1268T аминокислотное замещение или M1268I аминокислотное замещение).	Tovar et al., <i>Ann. Transl. Med.</i> 5(10):205, 2017
Папиллярная карцинома почки	Аминокислотные замещения в киназном домене c-Met (например, те, которые приведены в таблице 1)	Jeffers et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> 94(21):11445-11450, 1997; Schmidt et al., <i>Nat. Genet.</i> 16:68-73, 1997; Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-50, 1991.
Меланомы	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение).	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Аденокарцинома желудка	Аминокислотное замещение в положении 375 (например,	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

	N375S аминокислотное замещение).	
Аппендикулярная аденокарцинома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Дуоденальная аденокарцинома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Аденокарцинома поджелудочной железы	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Аденокарцинома легких	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Папиллярная карцинома щитовидной железы	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Медуллярная карцинома щитовидной железы	Аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Саркома Юинга	Аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Аденокарцинома предстательной железы	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Плоскоклеточная карцинома головы и шеи и шейки матки	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение);	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

	аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	
Почечно-клеточная карцинома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1092 (например, V1092I аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1094 (например, H1094L, H1094R, или H1094Y аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1106 (например, H1106D аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1228 (например, D1228H или D1228N аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1230 (например, Y1230C, Y1230D, или Y1230H аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1250 (например, M1250T аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015; Schmidt et al., <i>Oncogene</i> 18:2343-2350, 1999; Schmidt et al., <i>Cancer Research</i> 58:1719-1722, 1998; Bardelli et al., <i>Proc. Natl. Acad. Sci.</i> 95: 14379-14383, 2002.
Феохромобластома и композитная феохромобластома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Серозная карцинома яичников	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, 1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Светлоклеточная карцинома яичников	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Смешанная карцинома яичников	Аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.



	замещение)	
Перитонеальная серозная карцинома	Аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Аденокарцинома протока молочной железы	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение).	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Лейомиосаркома матки	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Эндометриоидная аденокарцинома матки	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение).	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Злокачественная смешанная мюллеровская опухоль матки	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Глиобластома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Анапластические глиомы	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Олигодендроглиомы	Аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Десмопластическая мелкокристаллическая опухоль	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Плоскоклеточная карцинома прямой кишки	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Карцинома слюнной железы	Аминокислотное замещение в	Zenali et al., <i>Oncoscience</i>

	положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	2(5):533-541, 2015.
Сердечная ангиосаркома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Желудочно-кишечная стромальная опухоль (GIST)	Аминокислотное замещение в положении 1010 (например, T1010I аминокислотное замещение); аминокислотное замещение в положении 988 (например, R988C аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Инвазивная тимома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.
Веретенклеточная саркома	Аминокислотное замещение в положении 375 (например, N375S аминокислотное замещение)	Zenali et al., <i>Oncoscience</i> 2(5):533-541, 2015.

В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I могут использоваться для лечения с-Met-ассоциированного рака, который экспрессирует с-Met-киназу, которая является резистентной (например, по меньшей мере, до определенной степени по сравнению с немутированным типом с-Met-киназы) к ингибитору с-Met (например, ингибитору с-Met типа I). Неограничивающие примеры аминокислотных замещений, которые получают в результате резистентности с-Met к ингибитору с-Met (например, ингибитору с-Met типа I) включают: аминокислотное замещение в положении 1092 (например, V1092I аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или V1110I аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1094 (например, H1094L аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или H1112L аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; H1094Y аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или H1112Y аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1155 (например, V1155L аминокислотное замещение в изоформе 1 или V1173L аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1163 (например, G1163R аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или G1181R аминокислотное замещение в

изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1195 (например, L1195F аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или L1213F аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; L1195V аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met або L1213V аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1200 (например, F1200I аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или F1218I аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1211 (например, M1211L аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или M1229L аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1228 (например, D1228A аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или D1246A аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; D1228G аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или D1246G аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; D1228H аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или D1246H аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; D1228N аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или D1246N аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; D1228V аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met або D1246V аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; или D1228Y аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или D1246Y аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); аминокислотное замещение в положении 1230 (например, Y1230C аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или Y1248C аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; Y1230H аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или Y1248H аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met; или Y1230S аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или Y1248S аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met); или аминокислотное замещение в положении 1250 (например, M1250T аминокислотное замещение в изоформе 1 с-Met или M1268T аминокислотное замещение в изоформе 2 с-Met). Неограничивающие примеры ингибитора типа I включают кризотиниб (PF-02341066), капматиниб, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниб, глуметиниб, саволитиниб, и тепотиниб. В некоторых вариантах осуществления, аминокислотные замещения, которые получают в результате резистентности с-Met к ингибитору с-Met типа 1 включают L1195V, F1200I, D1228H, D1228N, Y1230C, Y1230H, и Y1230S.

В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы I могут использоваться для лечения с-Met-ассоциированного рака, имеющего хромосомную транслокацию, которую получают в результате слитого протеина, включающего с-Met-киназный домен, где слитый

протеин увеличивал активность с-Met по сравнению с с-Met-киназой немутантного типа (например, Met-TPR слитый протеин (Rodrigues et al., *Mol. Cell. Biol.* 13:6711-6722, 1993), и слитого протеина/хромосомной транслокации, описанной в Cooper et al., *Nature* 311(5981):29-33, 1984.

**[00718]** Соответственно, в одном варианте осуществления, в данном документе предусмотрен способ лечения ТАМ-ассоциированного заболевания или расстройства (например, ТАМ-ассоциированного рака), с-MET-ассоциированного заболевания или расстройства (например, с-MET-ассоциированного раку), или обоих, у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

**[00719]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, включающий введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

**[00720]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, болеющего раком, включающие: (a) идентификацию пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, и (b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

**[00721]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения риска развития метастаз, или дополнительных метастаз у пациента, у которого идентифицирован, или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, включающие введение пациенту, у которого идентифицирован, или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, способы в результате

приводя к по меньшей мере 1% уменьшения (например, по меньшей мере 2% уменьшения, по меньшей мере 3% уменьшения, по меньшей мере 4% уменьшения, по меньшей мере 5% уменьшения, по меньшей мере 6% уменьшения, по меньшей мере 8% уменьшения, по меньшей мере 10% уменьшения, по меньшей мере 12% уменьшения, по меньшей мере 14% уменьшения, по меньшей мере 16% уменьшения по меньшей мере 18% уменьшения, по меньшей мере 20% уменьшения, по меньшей мере 25% уменьшения, по меньшей мере 30% уменьшения, по меньшей мере 35% уменьшения, по меньшей мере 40% уменьшения, по меньшей мере 45% уменьшения, по меньшей мере 50% уменьшения, по меньшей мере 55% уменьшения, по меньшей мере 60% уменьшения, по меньшей мере 65% уменьшения, по меньшей мере 70% уменьшения, по меньшей мере 75% уменьшения, по меньшей мере 80% уменьшения, по меньшей мере 85% уменьшения, по меньшей мере 90% уменьшения, по меньшей мере 95% уменьшения, или по меньшей мере 99% уменьшения) риска развития у пациента метастаз, или дополнительных метастаз, например, по сравнению с популяцией субъектов, имеющих подобный ТАМ-ассоциированный рак и/или с-МЕТ-ассоциированный рак, но, которые получают другое лечение, или не получают лечения.

**[00722]** Кроме того, предусмотренными являются способы уменьшения риска развития метастаз, или дополнительных метастаз у пациента, болеющего раком, включающие: (a) идентификацию пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба; и (b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, способы в результате приводят к по меньшей мере 1% уменьшения (например, по меньшей мере 2% уменьшения, по меньшей мере 3% уменьшения, по меньшей мере 4% уменьшения, по меньшей мере 5% уменьшения, по меньшей мере 6% уменьшения, по меньшей мере 8% уменьшения, по меньшей мере 10% уменьшения, по меньшей мере 12% уменьшения, по меньшей мере 14% уменьшения, по меньшей мере 16% уменьшения, по меньшей мере 18% уменьшения, по меньшей мере 20% уменьшения, по меньшей мере 25% уменьшения, по меньшей мере 30% уменьшения, по меньшей мере 35% уменьшения, по меньшей мере 40% уменьшения, по меньшей мере 45% уменьшения, по меньшей мере 50% уменьшения, по меньшей мере 55% уменьшения, по меньшей мере 60% уменьшения, по меньшей мере 65%

уменьшения, по меньшей мере 70% уменьшения, по меньшей мере 75% уменьшения, по меньшей мере 80% уменьшения, по меньшей мере 85% уменьшения, по меньшей мере 90% уменьшения, по меньшей мере 95% уменьшения, або по меньшей мере 99% уменьшения) риска развития у пациента метастаз, или дополнительных метастаз, например, по сравнению с популяцией субъектов, которые имеют подобный ТАМ-ассоциированный рак и/или с-МЕТ-ассоциированный рак, но, которые получают другое лечение, или не получают лечения.

**[00723]** Кроме того, предусмотренными являются способы уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, идентифицированного как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, включающие введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, способы в результате приводят к по меньшей мере 1% уменьшения (например, по меньшей мере 2% уменьшения, по меньшей мере 3% уменьшения, по меньшей мере 4% уменьшения, по меньшей мере 5% уменьшения, по меньшей мере 6% уменьшения, по меньшей мере 8% уменьшения, по меньшей мере 10% уменьшения, по меньшей мере 12% уменьшения, по меньшей мере 14% уменьшения, по меньшей мере 16% уменьшения, по меньшей мере 18% уменьшения, по меньшей мере 20% уменьшения, по меньшей мере 25% уменьшения, по меньшей мере 30% уменьшения, по меньшей мере 35% уменьшения, по меньшей мере 40% уменьшения, по меньшей мере 45% уменьшения, по меньшей мере 50% уменьшения, по меньшей мере 55% уменьшения, по меньшей мере 60% уменьшения, по меньшей мере 65% уменьшения, по меньшей мере 70% уменьшения, по меньшей мере 75% уменьшения, по меньшей мере 80% уменьшения, по меньшей мере 85% уменьшения, по меньшей мере 90% уменьшения, по меньшей мере 95% уменьшения, або по меньшей мере 99% уменьшения) миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, например, по сравнению с миграцией и/или инвазией раковой клетки, или популяции раковых клеток у субъекта, имеющего подобный ТАМ-ассоциированный рак и/или с-МЕТ-ассоциированный рак но, которые получают другое лечение, или не получают лечения.

**[00724]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, имеющего рак, включающие: (а) идентификацию

пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба; и (b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, способы в результате приводят к по меньшей мере 1% уменьшения (например, по меньшей мере 2% уменьшения, по меньшей мере 3% уменьшения, по меньшей мере 4% уменьшения, по меньшей мере 5% уменьшения, по меньшей мере 6% уменьшения, по меньшей мере 8% уменьшения, по меньшей мере 10% уменьшения, по меньшей мере 12% уменьшения, по меньшей мере 14% уменьшения, по меньшей мере 16% уменьшения, по меньшей мере 18% уменьшения, по меньшей мере 20% уменьшения, по меньшей мере 25% уменьшения, по меньшей мере 30% уменьшения, по меньшей мере 35% уменьшения, по меньшей мере 40% уменьшения, по меньшей мере 45% уменьшения, по меньшей мере 50% уменьшения, по меньшей мере 55% уменьшения, по меньшей мере 60% уменьшения, по меньшей мере 65% уменьшения, по меньшей мере 70% уменьшения, по меньшей мере 75% уменьшения, по меньшей мере 80% уменьшения, по меньшей мере 85% уменьшения, по меньшей мере 90% уменьшения, по меньшей мере 95% уменьшения, або по меньшей мере 99% уменьшения) миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, например, по сравнению с миграцией и/или инвазией раковой клетки, или популяции раковых клеток у субъекта, имеющего подобный ТАМ-ассоциированный рак и/или с-МЕТ-ассоциированный рак, но, которые получают другое лечение, или не получают лечения.

**[00725]** Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента (например, любого из иллюстративных дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе, или известных в данной области). Например, в некоторых примерах, по меньшей мере один противораковый агент, или терапия могут быть выбранными из группы, из: ингибитора контрольных точек иммунного ответа, ингибитора киназы, химиотерапии, лучевой терапии, и хирургия.

**[00726]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, пациент ранее получал лечение, по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом (например, любым из дополнительных противораковых агентов,

описанных в данном документе), и предварительное лечение, по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом было неуспешным (например, пациент демонстрирует ранне развитую резистентность к одному, или нескольким из, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента).

**[00727]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы из: химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/неу, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, ингибитора MET (например, ингибитора с-Met типа I киназы), ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, ингибитора пути MAP-киназы.

**[00728]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент может включать ингибитор киназы, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к ингибитору киназы. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один противораковый агент включает ингибитор киназы, выбранный из группы, из: бозитиниба, 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-[7(S)-(1-пирролидинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептен-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина (BGB324), кризотиниба, фторетиниба, (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (BMS-777607), амуватиниба, BMS-796302, кабозантиниба, глесатиниба (MGCD265), 2-(4-фторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-илокси)фенил]-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид (NPS-1034), N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорида (LDC1267), гилтеритиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила (SGI-7079), дуберматиниба (TP-0903), транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанола (UNC2025), 3-[3-[4-(морфолин-4-илметил)-1H-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-диона гидрохлорида (S49076), сунитиниба, 12A11, Mab173, YW327.6S2, D9, E8, мерестиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-



метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил]фенил]ацетонитрила (SGI-7079), N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорида, капматиниба, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниба, глуметиниба, саволитиниба, и тепотиниба.

**[00729]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает дексаметазон, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к дексаметазону. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цитарабин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цитарабину. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает иматиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к иматинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает лапатиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к лапатинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цетуксимаб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цетуксимабу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает эрлотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к эрлотинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает алпелисиб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к алпелисибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цисплатин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цисплатину. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает сунитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к сунитинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый

агент включает метформин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к метформину.

**[00730]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает анти-PD1 антитело, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к анти-PD1 антителу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает доцетаксел, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к доцетакселу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор EGFR, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к ингибитору EGFR.

**[00731]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор с-Met типа 1, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к ингибитору с-Met. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает кризотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к кризотинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает капматиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к капматинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает NVP-BVU972, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к NVP-BVU972. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает AMG 337, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к AMG 337. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает бозитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к бозитинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает глуметиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к глуметинибу. В

некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает саволитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к саволитинибу. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, по меньшей мере один дополнительный ингибитор с-Met типа 1 включает тепотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к тепотинибу.

**[00732]** В некоторых вариантах осуществления, опухоль развивала мутацию резистентности после лечения ингибитором с-Met типа 1. В некоторых вариантах осуществления, мутация резистентности в с-Met в результате приводит к экспрессии с-Met протеина, включающей одно или несколько из следующих аминокислотных замещений: L1195V, F1200I, D1228N, D1228N, D1230C, Y1230H, и Y1230S.

**[00733]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, включающие выбор соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба. Некоторые варианты осуществления, кроме того, включают введение выбранного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции пациенту.

**[00734]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, включающие: (a) идентификацию пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба; и (b) выбор соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для пациента, идентифицированного как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба. Некоторые варианты осуществления кроме того, включают введение выбранного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба.

**[00735]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-

ассоциированный рак (например, любой из ТАМ-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе, например, имеющий любую из иллюстративных ТАМ мутаций, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак (например, любой из ТАМ-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе, например, имеющий любой из иллюстративных ТАМ мутаций, описанных в данном документе), так и с-МЕТ-ассоциированный рак (например, любой из иллюстративных с-МЕТ-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе, например, имеющий любую из иллюстративных с-Met мутаций, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъект, у которого идентифицирован или диагностирован с-МЕТ-ассоциированный рак (например, любой из иллюстративных с-МЕТ-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе, например, имеющий любую из иллюстративных с-Met-ассоциированных мутаций, описанных в данном документе).

**[00736]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, с-МЕТ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую активность с-Met-киназы. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, мутация, повышающая активность с-Met-киназы в результате приводит к одному или нескольким аминокислотным замещениям в с-Met-киназе. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, с-МЕТ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую экспрессию с-Met в клетке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, с-МЕТ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, обеспечивающую увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, мутация, обеспечивающая увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего, представляет собой мутацию, которая в результате приводит к с-Met пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, с-МЕТ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий МЕТ-генную амплификацию. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе,

c-MET-ассоциированный рак представляет собой c-MET-ассоциированный рак, имеющий резистентность к ингибитору c-Met типа I.

**[00737]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, c-MET-ассоциированный рак является выбранным из группы, из: рака желудочно-кишечного тракта (GI), рака желудка, колоректальной аденокарциномы, колоректальной карциномы (CRC), немелкоклеточного рака легких (NSCLC), гепатоклеточной карциномы (HCC), наследственной папиллярной карциномы почки (HPRC), папиллярной карциномы почки, меланомы, аденокарциномы желудка, аппендикулярный аденокарциномы, дуоденальной аденокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы легких, папиллярной карциномы щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, саркомы Юинга, аденокарциномы предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и шейки матки, почечно-клеточной карциномы, феохромобластомы и комбинированной феохромобластомы, серозной карциномой яичников, светлоклеточной карциномы яичников, смешанной карциномы яичников, перитонеальной серозной карциномы, аденокарциномы протока молочной железы, лейомиосаркомы матки, эндометриальной аденокарциномы матки, злокачественной смешанной мюллеровской опухоли матки, глиобластомы, анапластической глиомы, олигодендроглиомы, десмопластической мелкокристаллической опухоли, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, карциномы слюнной железы, сердечной ангиосаркомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, инвазивной тимомы, и веретенноклеточной саркомы.

**[00738]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента пациенту (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе); (b) после (a), обнаружения повышенной экспрессии, уровня, и/или активности TAM-киназы и/или c-Met-киназы в раковой клетке, или иммунной клетке у пациента; и (c) после (b), выбор соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для пациента.

**[00739]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован рак, одной или нескольких доз по меньшей

мере одного дополнительного противоракового агента (например, по меньшей мере одного из любых из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе); (b) после (a), обнаружения повышения экспрессии, уровня и/или активности ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке у пациента; и (c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[00740]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) обнаружение повышения экспрессии, уровня и/или активности ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, и которому предварительно вводили одну или несколько доз, по меньшей мере дополнительного противоракового агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе); и (b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[00741]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента, и который был идентифицирован как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, которая имеет повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы, включающие введение терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции пациенту. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[00742]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) выбор пациента, у

которого идентифицирована или диагностирована повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке; и (b) после (a) введение выбранному пациенту терапевтически эффективное количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе).

**[00743]** Кроме того, предусмотренными являются способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, включающие: (a) выбор пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз дополнительного противоракового агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе), и идентифицированному как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, которая имеет повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы; и (b) после (a), введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

**[00744]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы являются обнаруженными в раковой клетке или иммунной клетке. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, которая имеет повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы.

**[00745]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и с-Met-киназы являются обнаруженными выявленными в раковой клетке или иммунной клетке. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или

иммунная клетка, которая имеет повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы та с-Met-киназы.

**[00746]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы в раковой клетке или иммунной клетке является результатом хромосомной транслокации, которая в результате приводит к экспрессии TREM87B-MERTK слитого протеина или AXL-MBIP слитого протеина.

**[00747]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, повышенная экспрессия, уровень, и/или активность с-Met-киназы является обнаруженной в раковой клетке или иммунной клетке. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, которая имеет повышенную экспрессию, уровень, и/или активность с-Met-киназы.

**[00748]** Кроме того, предусмотренными являются способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие: (a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, одной или нескольких доз ингибитора ТАМ-киназы; (b) после (a), обнаружение резистентности к ингибитору ТАМ-киназы у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак; и (c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стадия (c) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе).

**[00749]** Кроме того, предусмотренными являются способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, включающие: (a) обнаружение резистентности к ингибитору ТАМ-киназы у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, который ранее вводился пациенту; и (b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере



одного дополнительного противоракового агента.

**[00750]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору ТАМ-киназы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе или известных в данной области).

**[00751]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, включающие: (a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, одной или нескольких доз ингибитора с-Met киназы; (b) после (a), обнаружение резистентности с-MET-ассоциированного рака у пациента к ингибитору с-Met киназы; и (c), после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе или известных в данной области). В одном варианте осуществления, ингибитор с-Met, который вводится на стадии (a), представляет собой ингибитор с-Met типа I. В одном варианте осуществления, ингибитор с-Met типа I представляет собой кризотиниб, капматиниб, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниб, глуметиниб, саволитиниб, или тепотиниб.

**[00752]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, включающие: (a) обнаружение резистентности с-MET-ассоциированного рака у пациента к ингибитору с-MET-киназы, который ранее вводился пациенту; и (b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах

осуществления данных способов, стадия (b) дополнительно включает введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В одном варианте осуществления, ингибитор с-Met, который вводится на стадии (a), представляет собой ингибитор с-Met типа I. В одном варианте осуществления, ингибитор с-Met типа I представляет собой кризотиниб, капматиниб, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниб, глуметиниб, саволитиниб, или тепотиниб.

**[00753]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору с-MET-киназы, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента. В одном варианте осуществления, у пациента развилась резистентность к ингибитору с-Met типа I. В одном варианте осуществления, ингибитор с-Met типа I представляет собой кризотиниб, капматиниб, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниб, глуметиниб, саволитиниб, или тепотиниб.

**[00754]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, стадия идентификации пациента, как такого, что имеет TAM-ассоциированный рак и/или с-MET-ассоциированный рак включает осуществление анализа образца биопсии, полученного от пациента. В некоторых вариантах осуществления, анализ является выбранным из группы, включающей секвенирование, иммуногистохимию, твердофазный иммуноферментный анализ, и флуоресценцию *in situ* гибридизации (FISH). В некоторых вариантах осуществления, анализ является выбранным из группы, из: денатурационного градиентного гель-электрофореза (DGGE), температурного градиентного электрофореза (TGGE), капиллярного электрофореза с градиентом температуры, однопочечного конформационного анализа полиморфизма, анализа молекулярного маяка, динамического гибридизационного анализа, анализа на основе ПЦР и денатурационной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Некоторые варианты осуществления данных способов могут дополнительно включать получение образца биопсии от пациента.

**[00755]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном

документе, соединение формулы I является выбранным из соединений, описанных в Примерах № 1-201, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I является выбранным из i) Примера № 1-20; ii) Примера № 21-40; iii) Примера № 41-60; iv) Примера № 61-80; v) Примера № 81-100; vi) Примера № 101-120; vii) Примера № 121-140; viii) Примера № 141-160; ix) Примера № 161-180; x) Примера № 181-201 или их фармацевтически приемлемых солей.

**[00756]** Соединения и способы, описанные в данном документе, являются приемлемыми для лечения опухолей и видов рака (например, ТАМ-ассоциированных видов рака и/или с-МЕТ-ассоциированных видов рака). ТАМ-ассоциированный рак и/или с-МЕТ-ассоциированный рак, который лечится, может представлять собой первичную опухоль, или метастатическую опухоль. В одном аспекте, способы, описанные в данном документе, используются для лечения солидной ТАМ-ассоциированной опухоли, например, меланомы, рака легких (который включает аденокарциному легких, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, бронхиолоальвеолярную карциному, бронхиогенную карциному, немелкоклеточную карциному, мелкоклеточную карциному, мезотелиому); рака молочной железы (который включает протоковую карциному, дольковую карциному, воспалительный рак молочной железы, светлоклеточную карциному, слизообразующую карциному, серозную полостную карциному молочной железы); колоректального рака (рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальной аденокарциномы); анального рака; рака поджелудочной железы (который включает аденокарциному поджелудочной железы, островковоклеточную карциному, нейроэндокринные опухоли); рака предстательной железы; аденокарциномы предстательной железы; рака мочевыводящих путей; рака или карциномы яичников (эпителиальная карцинома яичника или поверхностные эпителиально-стромальные опухоли, включающие серозную опухоль, эндометриоидные опухоли и слизообразующие цистаденокарциномы); карциномы печени и желчных протоков (которая включает гепатоцеллюлярную карциному, холангиокарциному, гемангиому); карциномы или рака пищевода (которая включает аденокарциному и плоскоклеточную карциному пищевода); плоскоклеточной карциномы полости рта и ротоглотки; аденоидной кистозной карциномы слюнных желез; рака мочевого пузыря; карциномы мочевого пузыря; карциномы матки (которая включает эндометриальный рак или эндометриальную аденокарциному, глазную, папиллярную серозную карциному

матки, светлоклеточную карциному матки, саркому матки и лейомиосаркому матки, смешанные опухоли Мюллера); глиомы, глиобластомы, медуллобластомы, и других опухолей мозга; рака почки (который включает рак почки, почечно-клеточную карциному, светлоклеточную карциному, опухоль Вильмса); эозинофильной аденомы; рака головы и шеи (который включает плоскоклеточные карциномы); рака желудка (видов рака желудка, аденокарциномы желудка, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST)); рака яичек; зародышево-клеточной опухоли; нейроэндокринной опухоли; рака шейки матки; карциноидов желудочно-кишечного тракта, молочной железы и других органов; перстневидноклеточной карциномы; мезенхимальных опухолей, включая саркомы (например, саркому Капоши), фибросаркомы, гемангиому, ангиоматоз, гемангиоперицитому, псевдоангиоматозную стромальную гиперплазию, миофибробластому, фиброматоз, воспалительную миофибробластическую опухоль, липому, ангиолипому, гранулярноклеточную опухоль, нейрофибром, шванному, ангиосаркому, липосаркому, рабдомиосаркому, остеосаркому, лейомиому, лейомисаркому, рака кожи (например, плоскоклеточного рака кожи), включающий меланому, рак шейки матки, ретинобластому, рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак щитовидной железы, рак яичка, рак почки, рак мочевого пузыря, рак мягких тканей, рак надпочечной железы, рак уретры, рак пениса, миксосаркому, хондросаркому, остеосаркому, хордому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, лимфангиосаркому, мезотелиому, плоскоклеточную карциному; эпидермоидной карциномы, злокачественной кожно-придаточной опухоли, аденокарциномы, гепатомы, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточного рака, гипернефромы, холангиокарциномы, переходно-клеточного рака, хориокарциномы, семиномы, эмбрионально-клеточной карциномы, анапластической глиомы; мультиформной глиобластомы, нейробластомы, медуллобластомы, злокачественной менингиомы, злокачественной шванномы, нейрофибросаркомы, карциномы паращитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, бронхиального карциноида, феохромобластомы, островковоклеточной карциномы, злокачественного карциноида, злокачественного параганглиомы, меланомы, неоплазмы из клеток Меркеля, филоидной цистосаркомы, рака слюнных желез, карциномы тимуса, и рака влагалища среди прочего.

[00757] Соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли также могут использоваться для лечения лимфомы или нарушения лимфоцитарного или миелоцитарного

пролиферационного расстройства или аномалии (например, ассоциированной с ТАМ лимфомы или лимфоцитарной или миелоцитарного пролиферационного расстройства или аномалии). Например, ТАМ-ассоциированный рак может представлять собой ходжкинскую лимфому или неходжкинскую лимфому. Например, субъект может страдать от ТАМ-ассоциированной неходжкинской лимфомы такой как, но не ограничиваются этим: лимфомы связанной со СПИДом; анапластической крупноклеточной лимфомы; ангиоиммуобластной лимфомы; Бластической N-клеточной лимфомы; лимфомы Беркитта: лимфомы, подобной Беркитту (мелкая нерасщепленная клеточная лимфома); хронической лимфоцитарной лейкемии/малой лимфоцитарной лимфомы: кожной Т-клеточной лимфомы; диффузной крупная В-клеточная лимфома; Т-клеточная лимфома энтеропатического типа; фолликулярной лимфомы; гепатоспленочной гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы; лимфобластной лимфомы: мантийноклеточной лимфомы; лимфомы маргинальной зоны; назальной Т-клеточной лимфомы; лимфомы детского возраста; периферических Т-клеточных лимфом; первичной лимфомы центральной нервной системы; Т-клеточных лейкемий; трансформированной лимфомы; Т-клеточной лимфомы связанной с лечением; или макроглобулинемии Вальденстрема.

**[00758]** Альтернативно, субъект может страдать от ТАМ-ассоциированной ходжкинской лимфомы, такой как, но не ограничиваясь этим: классическая ходжкинская лимфома с узелковым склерозом (CHL); смешанно-клеточная форма CHL; лимфопения CHL; обогащенная лимфоцитами CHL; лимфоцитно-преобладающая ходжкинская лимфома; или узелковая лимфоцитно-преобладающая HL.

**[00759]** В одном варианте осуществления, способы, как описывается в данном документе, могут быть приемлемыми для лечения пациента, который страдает от специфического ТАМ-ассоциированного Т-клеточного, В-клеточного или НК-клеточного пролиферативного расстройства на основе лимфомы, или ненормальности. Например, пациент может страдать от специфической ТАМ-ассоциированной Т-клеточной или НК-клеточной лимфомы, например, но не ограничиваются этим: периферической Т-клеточной лимфомы, например, периферической Т-клеточной лимфомы и периферической Т-клеточной лимфомы без дополнительных уточнений (PTCL-NOS); анапластической крупноклеточной лимфомы, например, положительной киназой анапластической лимфомы (ALK), ALK негативной анапластической крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, или первичной

кожной анапластической крупноклеточной лимфомы; ангиоиммунобластной лимфомы; кожной Т-клеточной лимфомы, например, фунгоидного микоза, синдрома Сезари, первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомы, первичного кожного CD30+ Т-клеточного лимфопролиферативного расстройства; первичной кожной агрессивной эпидермотропической CD8+ цитотоксической Т-клеточной лимфомы; первичной кожной гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы; первичной кожной малой/средней CD4+ Т-клеточной лимфомы, и лимфоматоидного папулеза; Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых (ATLL); бластной NK-клеточной лимфомы: Т-клеточной лимфомы энтеропатического типа; гепатоспленочной гамма-дельта-Т-клеточной лимфомы: лимфобластной лимфомы; назальной NK/Т-клеточной лимфомы; Т-клеточных лимфом связанных с лечением; например, лимфом, которые появляются после трансплантации солидного органа или костного мозга; Т-клеточной пролимфоцитарной лейкемии; Т-клеточной крупногранулярной лимфоцитарной лейкемии; хронического лимфопролиферативного расстройства NK-клеток; агрессивной NK клеточной лейкемии; системного EBV+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания детского возраста (ассоциированное с хронической активной инфекцией EBV); вакцинеформеподобная лимфома Нудгоа; Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых; ассоциированной с энтеропатией Т-клеточной лимфомы; гепатоспленочной Т-клеточной лимфомы; или подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомы.

**[00760]** В одном варианте осуществления, способы, как описывается в данном документе, могут быть приемлемыми для лечения пациента, который страдает от специфической ТАМ-ассоциированной В-клеточной лимфомы, или пролиферативного расстройства, такого как, но не ограничиваются этим: множественной миеломы; диффузной крупной В-клеточной лимфомы; фолликулярной лимфомы; лимфомы лимфатической ткани, связанной со слизистой оболочкой (MALT); мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы; мантийноклеточной лимфомы (MCL); лимфомы Беркитта; медиастинальной крупной В-клеточной лимфомы; макроглобулинемии Вальденстрема; узелковой В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (NMZL); селезеночной лимфомы маргинальной зоны (SMZL); внутрисосудистой крупной В-клеточной лимфомы; первичной эффузионной лимфомы; или лимфоматоидного гранулематоза; хронической лимфоцитарной лейкемии/мелко лимфоцитарной лимфомы; В-клеточной пролимфоцитарной лейкемии; волосатоклеточной лейкемии; лимфомы селезенки/лейкемии, классифицированной селезеночной диффузной

красной пульпо-мелкой В-клеточной лимфомы; волосатоклеточной лейкемии - вариант; лимфоплазмацитарной лимфомы; заболевания тяжелых цепей, например, заболевания альфа тяжелой цепи, заболевания гамма тяжелой цепи, заболевания мю тяжелой цепи; плазматочной миеломы; одиночной плазмацитомы кости; внекостной плазмоцитомы; первичной кожной фолликулярной центральной лимфомы; клеточно/гистиоцитно обогащенной В-клеточной лимфомы; DLBCL, ассоциированной хроническим воспалением; вируса Эпштейна-Барра (EBV)+ DLBCL пожилых людей; первичной средостенной (тимусной) крупной В-клеточной лимфомы; первичной кожной DLBCL, тип ног; ALK+ крупной В-клеточной лимфомы; плазмобластичной лимфомы; крупной В-клеточной лимфомы, возникающей при HHV8-ассоциированном мультицентричном расстройстве; заболевания Каслмана; В-клеточной лимфомы, неклассифицированной, с промежуточными признаками между диффузной крупной В-клеточной лимфомой и лимфомой Беркитта; В-клеточной лимфомы, неклассифицированной, с промежуточными признаками между диффузной крупной В-клеточной лимфомой и классической ходжкинской лимфомой; узелковой склерозной классической ходжинькой лимфомы; классической ходжкинской лимфомы обогащенной лимфоцитами; классической ходжкинской лимфомы смешанно-клеточной формы; или лимфоцитостощенной классической ходжкинской лимфомы.

**[00761]** В одном варианте осуществления, способы, как описывается в данном документе, могут быть приемлемыми для лечения пациента, который страдает от ТМ-ассоциированной лейкемии. Например, субъект может страдать от острой или хронической ТМ-ассоциированной лейкемии лимфоцитарного или миелогенного происхождения, такой как, но не ограничиваются этим: острой лимфобластной лейкемии (ALL); острой миелогенной лейкемии (AML); хронической лимфоцитарной лейкемии (CLL); хронической миелогенной лейкемии (СМL); ювениальной миеломоноцитарной лейкемии (JMML); волосатоклеточной лейкемии (HCL); острой промиелоцитарной лейкемии (подтип AML); Т-клеточной пролимфоцитарной лейкемии (TPLL); крупной гранулярной лимфоцитарной лейкемии; или Т-клеточной хронической лейкемии взрослых; крупной гранулярной лимфоцитарной лейкемии (LGL). В одном варианте осуществления, пациент страдает от острой миелогенной лейкемии, например, недифференцированной AML (M0); миелобластную лейкемии (M1; с/без минимального клеточного дозревания); миелобластической лейкемии (M2; с клеточным дозреванием); промиелоцитарной лейкемии (M3 или M3 вариант [M3V]);

миеломоноцитарной лейкемии (M4 или M4 вариант с эозинофилией [M4E]); моноцитарной лейкемии (M5); эритролейкемии (M6); или мегакариобластической лейкемии (M7).

**[00762]** В одном варианте осуществления, соединения и способы, описанные в данном документе, являются приемлемыми для лечения TAM-ассоциированного рака у пациента, при этом рак сверхэкспрессирует AXL, MER, или TYRO3, или их комбинация, например, по сравнению с контролем нераковой ткани или контрольной клетки (например, от того же или другого субъекта). В одном варианте осуществления, рак сверхэкспрессирует AXL. В одном варианте осуществления, рак сверхэкспрессирует MER. В альтернативном варианте осуществления, рак эктопически экспрессирует MER. В одном варианте осуществления, TAM-ассоциированный рак представляет собой рак молочной железы, толстой кишки, почки, кожи, легкого (включая немелкоклеточный рак легких), печени, рак желудка, мозга (включая глиобластому), яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, мультиформную глиобластому, остеосаркому, злокачественные опухоли щитовидной железы, рабдомиосаркому, меланому, острую миелоидную лейкемию, Т-клеточную острую лимфоидную лейкемию, В-клеточную острую лимфоидную лейкемию, шванному, и мантийноклеточную лимфому.

**[00763]** В одном варианте осуществления, TAM-ассоциированный рак является выбранным из рака молочной железы, рака толстой кишки, рака почки, рака кожи, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легких), рака печени, рака желудка, рака мозга (включая глиобластому), рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, мультиформной глиобластомы, остеосаркомы, злокачественной опухоли щитовидной железы, рабдомиосаркомы, и меланомы.

**[00764]** В одном варианте осуществления, TAM-ассоциированный рак является выбранным из лейкемий (включая острую миелоидную лейкемию и хроническую миелоидную лейкемию, В-клеточную миелоидную лейкемию (B-CLL), В-клеточную острую лимфобластную лейкемию, эритроидную лейкемию, Т-линейную острую лимфобластную лейкемию), немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы протока поджелудочной железы, астроцитомы, аденокарциномы легких, рака яичников, меланомы, и мультиформной глиобластомы.

**[00765]** В одном варианте осуществления, TAM-ассоциированный рак является выбранным из хронической миелоидной лейкемии, желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST),



рака молочной железы (например, HER2 положительного рака молочной железы и тройного негативного рака молочной железы), рака головы и шеи, и немелкоклеточного рака легких.

**[00766]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию TAM-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у такого же пациента, или другого субъекта. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий эктопическую экспрессию TAM-киназы.

**[00767]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию TYRO3-протеина. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак имеет одну или несколько точечных мутаций в гене, который кодирует TYRO3, которая в результате приводит к экспрессии TYRO3, включающей одно или несколько аминокислотных замещений. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак имеет хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии слитого протеина, включая киназный домен TYRO3 и партнер слияния. Неограничивающие примеры TAM-ассоциированного рака, имеющего чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию TYRO3, или мутацию в гене TYRO3, что в результате приводит к экспрессии TYRO3, имеющей одну или несколько точечных мутаций, или TYRO3-слитый протеин, включают: AML, множественную миелому, рак легких, меланому, рак предстательной железы, эндометриальный рак, рак щитовидной железы, шванному, рак поджелудочной железы, и рак мозга. Неограничивающие аспекты TAM-ассоциированных видов рака, имеющих повышенную экспрессию и/или активность TYRO3, приведены в таблице 4.

**Таблица 4. TAM-ассоциированные виды рака, имеющие повышенную экспрессию и/или активность TYRO3**

Меланома	Аминокислотные замещения в: Q67 и/или R462Q, и/или W708fs*5
Рак легких	Аминокислотное замещение в E340 или N615K в TYRO3
Рак поджелудочной железы	Аминокислотное замещение R514Q в TYRO3

Рак толстой кишки	Аминокислотное замещение G809D и/или M592I в TYRO3
Рак мозга	Аминокислотное замещение A709T в TYRO3
AML, множественная миелома, рак легких, меланома, рак предстательной железы, эндометриальный рак, рак щитовидной железы, и шваннома	Чрезмерная экспрессия или эктопическая экспрессия TYRO3

**[00768]** Дополнительные противораковые агенты, представляющие собой ингибиторы TYRO3 включают, например, бг, мерестиниб (LY2801653), ASLAN002 (BMS-777607; (N-[4-(2-Амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид), LDC1267 (N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид) гидрохлорид, и UNC2025 (транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанол).

**[00769]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию AXL-протеина. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, ТАМ-ассоциированный рак имеет одну или несколько точечных мутаций в гене, который кодирует AXL, которая в результате приводит к экспрессии AXL, включающей одно или несколько аминокислотных замещений. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, ТАМ-ассоциированный рак имеет хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии слитого протеина, включающей киназный домен AXL, и партнер слияния. Неограничивающие примеры ТАМ-ассоциированного рака, имеющего чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию AXL, или мутацию в гене AXL, которая в результате приводит к экспрессии AXL, имеющей одну или несколько точечных мутаций, или AXL-слитый протеин включают: AML, CML, B-CLL, рак легких, глиобластома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, меланому, плоскоклеточный рак кожи, рак предстательной железы, эндометриальный рак, рак яичников, плоскоклеточную карциному ротовой полости, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, шванному, мезотелиому, саркому Капоши, остеосаркому, эритроидную лейкемию, рак толстой кишки, рак печени, почечно-

клеточную карциному, остеосаркому, рак почки, PН+ CML, немелкоклеточный рак легких, тройной негативный метастазирующий рак молочной железы, и HER2+ рак молочной железы. Неограничивающие аспекты TAM-ассоциированных видов рака, имеющего повышенную экспрессию и/или активность AXL, приведены в таблице 5.

**Таблица 5. TAM-ассоциированные виды рака, имеющего повышенную экспрессию и/или активность AXL**

Рак яичников	Аминокислотные замещения C24G и/или A358V в AXL
Меланома	Одно или несколько аминокислотных замещений P36L, R236C, G413W, E431K, A451T, E535K, G829E, I610V, A666T, S685F, и R784Q в AXL
Рак толстой кишки	Одно или несколько аминокислотных замещений N43T, M580K, и L684P в AXL
Рак кожи	Аминокислотное замещение P238L в AXL
Рак желудка	Одно или несколько аминокислотных замещений V289M, R492C, S842F, и P636H в AXL
Рак легких	Одно или несколько аминокислотных замещений R295W, L423Q, K526N, и S599F в AXL
Рак молочной железы	Одно или несколько аминокислотных замещений T343M, E745K, и S747R в AXL
Рак предстательной железы	Аминокислотное замещение R368Q в AXL
Рак поджелудочной железы	Аминокислотное замещение E484D в AXL
Рак почки	Аминокислотное замещение P742T в AXL
AML, CML, B-CLL, рак легких, глиобластома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак пищевода, меланома, плоскоклеточный рак кожи, рак предстательной железы, эндометриальный рак, рак яичников, плоскоклеточная карцинома ротовой полости, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, шваннома, мезотелиома, саркома Капоши, и остеосаркома	Чрезмерная экспрессия или эктопическая экспрессия AXL

**[00770]** Дополнительные противораковые агенты, представляющие собой ингибиторы AXL включают, например, бозитиниб (SKI-606, PF-5208765, босулиф), бемцетиниб (BGB324; R428), кризотиниб (PF-2341066, ксалкон), фторетиниб (GSK1363089, XL880), (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (BMS-777607; ASLAN002), LY2801653 (мерестиниб),

амуватиниб (MP-470), кабозантиниб (XL184, BMS-907351, Cometriq), глесатиниб (MGCD265), NPS-1034 (2-(4-фторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-фенил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-илокси)фенил]-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид), LDC1267 (N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорид), гилтеритиниб (ASP2215), SGI-7079 ([3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрил), дуберматиниб (TP-0903), транс-4-[2-(Бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанол (UNC2025), 3-[3-[4-(Морфолин-4-илметил)-1H-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-дион гидрохлорид (S49076), сунитиниб (SU11248, Sutent), и моноклональные антитела 12A11, Mab173, YW327.6S2, D9, и E8.

**[00771]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию MER-протеина. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак имеет одну или несколько точечных мутаций в гене, который кодирует MER, которая в результате приводит к экспрессии MER, включающей одно или несколько аминокислотных замещений. В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, TAM-ассоциированный рак имеет хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии слитого протеина, включающей киназный домен MER и партнер слияния. Неограничивающие примеры TAM-ассоциированного рака, имеющего чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию MER, или мутацию в гене MER, которая в результате приводит к экспрессии MER, имеющей одну или несколько точечных мутаций, или MER-слитый протеин включают: AML, ALL (B-ALL, T-ALL), рак легких, глиому, меланому, рак предстательной железы, шванному, мантийноклеточную лимфому, рабдомиосаркому, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак желудка, эозинофильную аденому, рак мочевыводящих путей, рак почки, рак печени, рак толстой кишки, и рак молочной железы. Неограничивающие аспекты MER-ассоциированных видов рака, имеющих повышенную экспрессию и/или активность MER, приведены в таблице 6.

**Таблица 6. TAM-ассоциированные виды рака, имеющие повышенную экспрессию и/или активность MER**

Меланома	Одно или несколько аминокислотных замещений P40S, V861I, K923R, и P802S в MER
Рак легких	Одно или несколько аминокислотных замещений S159F, I431F, S905F, P672S, N718Y, и M790V в MER
Рак мочевыводящих путей	Одно или несколько аминокислотных замещений E204K, L586F, и S626C в MER
Рак желудка	Аминокислотные замещения S428G в MER
Рак почки	Аминокислотные замещения A446G и/или P958L в MER
Рак печени	Одно или несколько аминокислотных замещений N454S, V873I, и D983N в MER
Лимфома	Аминокислотное замещение W485S/C в MER
Рак толстой кишки	Одно или несколько аминокислотных замещений D990N, L688M, и R722 в MER
Рак молочной железы	Аминокислотное замещение G594R в MER
Рак головы и шеи	Аминокислотное замещение A708S в MER
AML, ALL, рак легких, глиома, меланома, рак предстательной железы, шваннома, мантийноклеточная лимфома, и рабдомиосаркома	Чрезмерная экспрессия или эктопическая экспрессия MER

**[00772]** Дополнительные противораковые агенты, представляющие собой ингибиторы MER включают, например, форетиниб, мерестиниб (LY2801653), (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (ASLAN002; BMS-777607), [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрил (SGI-7079), дуберматиниб (TP-0903), транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанол (UNC2025), и 3-[3-[4-(морфолин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-диола гидрохлорид (S49076).

**[00773]** Кроме того, предусмотренными являются способы лечения рака (например, TAM-ассоциированного рака и/или с-MET-ассоциированного рака) у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает: (а) определение того, что у пациента, рак представляет собой TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба; и (b) если рак определяют

как ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, то введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение субъекту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, субъект предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом, или терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациента, который имеет рак, который является резистентным к, по меньшей мере, одному дополнительному противораковому агенту. В одном варианте осуществления, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00774]** Кроме того, в данном документе предусмотрен способ лечения пациента, который диагностирован или идентифицирован как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак (например, любой из иллюстративных ТАМ-ассоциированных видов рака, раскрытых в данном документе), с-МЕТ-ассоциированный рак (например, любой из иллюстративных с-МЕТ-ассоциированных видов рака, раскрытых в данном документе), или оба, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение субъекту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, субъект предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом или терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В одном варианте осуществления пациент имеет рак, который является резистентным к тому, который вводился ранее, по меньшей мере, одному дополнительному противораковому агенту. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00775]** В одном варианте осуществления, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого диагностирован (или идентифицирован как такой, что имеет)

рак (например, TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба), включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, пациент, который является определен, или диагностирован как такой, что имеет TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, через применение одобренного регуляторным органом, например, FDA-одобренного исследования или анализа идентификации ненормальности (например, увеличения) экспрессии, уровня, и/или активности одной или нескольких из TAM-киназ и/или с-Met-киназы, у пациента, или образец биопсии от пациента, или путем проведения любого из неограничивающих примеров анализов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, исследование или анализ обеспечиваются в качестве набора. Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, пациент предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом, или терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией (например, ингибитором контрольных точек иммунного ответа), химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к, по меньшей мере, одному дополнительному противораковому агенту. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00776]** Кроме того, предусмотренным является соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в лечении рака у пациента, нуждающегося в этом, или пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак (например, любой из TAM-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе), с-MET-ассоциированный рак (например, любой из с-MET-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе), или оба. Кроме того,

предусмотренным является применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения рака у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой ТАМ-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой с-МЕТ-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой как ТАМ-ассоциированный рак, так и с-МЕТ-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления, пациент является таким, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, за счет применения одобренного регуляторным органом, например, FDA-одобренным, набора для идентификации ненормальной (например, увеличенной) экспрессии, уровня, и/или активности одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от такого же или другого субъекта. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, субъект предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом, або терапией, например, ингибитором контрольных точек иммунного ответа, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агента. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

[00777] В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, пациент определен, или диагностирован как такой, что имеет рак ассоциированный с, или имеющий ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у такого же или другого субъекта. В некоторых вариантах осуществления, данный документ предусматривает способы лечения ТАМ-ассоциированного рака, с-МЕТ-ассоциированного рака, или обоих, у пациентов, которые нуждаются в таком лечении, где способ включает а) обнаружение ненормальной



(например, увеличенной) экспрессии и/или активности одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у такого же или другого субъекта; и b) после а), введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. Некоторые варианты осуществления данных способов дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, пациент предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом, або терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00778]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, пациента имеющего клиническую запись, означающую, что пациент имеет опухоль, ассоциированную с, или имеющий ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у такого же пациента или другого субъекта). В некоторых вариантах осуществления, клиническая запись указывает, что пациент должен был лечиться одним или несколькими соединениями формулы I, или их фармацевтически приемлемыми солями или композициями, предусмотренными в данном документе. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, субъект предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом, или терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

[00779] Кроме того, предусмотренными являются способы лечения пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, имеющему клиническую запись, которая указывает, что пациент имеет рак ассоциированный с, или имеющий ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от пациента или другого субъекта. Кроме того, предусмотренными являются применения соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения ТАМ-ассоциированного рака, с-MET-ассоциированного рака, или обоих, у пациента, имеющего клиническую запись, которая указывает, что пациент имеет рак, ассоциированный с, или имеющий ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от пациента или другого субъекта. Некоторые варианты осуществления данных способов и применений могут дополнительно включать: стадию проведения анализа с образцом (например, образцом биопсии), полученным от пациента для определения имеет ли пациент ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от пациента или другого субъекта), и запись информации в клиническом файле пациента (например, на машиночитаемом носителе), что пациент был определен, как такой, что имеет ненормальную (например, увеличенную) экспрессию и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы. В некоторых вариантах осуществления, анализ является *in vitro* анализом. Некоторые варианты осуществления, данные способы дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, субъект предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом или терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00780]** Кроме того, в данном документе предусмотрен способ лечения пациента, который в этом нуждается. Способ включает проведение анализа с образцом, полученным от пациента для определения, имеет ли субъект ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от такого же пациента или другого субъекта). Способ также включает введение пациенту, определенного, как такой, что имеет ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность, одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от такого же пациента или другого субъекта), терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, пациент предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом или терапией, например, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00781]** Кроме того, предусмотренными являются способы (например, *in vitro* способы) выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба. Некоторые варианты осуществления, могут дополнительно включать проведение выбранного лечения пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба. Например, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. Некоторые варианты осуществления могут дополнительно включать стадию проведения анализа с образцом (например, образцом биопсии), полученным от пациента для определения имеет ли пациент ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от такого же пациента или

другого субъекта), и идентификация и диагностика пациента, определенного, как такой, что имеет ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназа, как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак и/или с-MET-ассоциированный рак, соответственно. В некоторых вариантах осуществления, пациент является определенным или диагностированным как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, путем применения одобренного регуляторным органом, например, FDA-одобренный, набора для идентификации ненормальной (например, увеличенной) экспрессии, уровня, и/или активности одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы у пациента, или образца биопсии от пациента. В некоторых вариантах осуществления, ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, описанный в данном документе, или известный в данной области. В некоторых вариантах осуществления, с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, описанный в данном документе, или известный в данной области. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ *in vitro*. Например, анализ, который применяет секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, или анализ разделения на части FISH. В некоторых вариантах осуществления, анализ является набором, одобренным регуляторным органом, например, FDA-одобренным. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение субъекту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, пациент предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом или терапией, например, ингибитором контрольных точек иммунного ответа, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией, и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00782]** Кроме того, данный документ предусматривает способы выбора лечения для пациента, где способы включают стадию проведения анализа с образцом, полученным от

пациента для определения имеет ли пациент ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от пациента или другого субъекта. Некоторые варианты осуществления дополнительно включают проведение выбранного лечения пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба. Например, выбранное лечение может включать введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ *in vitro*. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение пациенту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента (например, иммунотерапия). В некоторых вариантах осуществления, пациент предварительно лечился, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом или терапией, например, ингибитором контрольных точек иммунного ответа, ингибитором киназы, иммунотерапией, химиотерапией, лучевой терапией и/или хирургией. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00783]** Кроме того, предусмотренными являются способы выбора пациента для лечения, где способы включают выбор, идентификацию, или диагностирование пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, и при этом выбор пациента для лечения включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, идентификация или диагностирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, может включать стадию проведения анализа с образцом, полученным от пациента для определения имеет ли пациент ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой от пациента или другого субъекта), как такого, что имеет ТАМ-

ассоциированный рак и/или с-MET-ассоциированный рак, соответственно. В некоторых вариантах осуществления, способ выбора лечения может использоваться как часть клинического исследования, которая включает проведение разных лечений TAM-ассоциированного рака, с-MET-ассоциированного рака, или обоих. В некоторых вариантах осуществления, анализ представляет собой анализ *in vitro*. Некоторые варианты осуществления данных способов, дополнительно включают введение субъекту, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента или терапии, например, ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, ингибитора киназы, иммунотерапии, химиотерапии, лучевой терапии и/или хирургии. В некоторых вариантах осуществления, пациент имеет рак, который является резистентным к одному или нескольким из, по меньшей мере, одного дополнительных противораковых агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент не включает соединение формулы I.

**[00784]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов или применений, описанных в данном документе, анализ может использоваться для определения имеет ли пациент ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из TAM-киназ и/или с-Met-киназы. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой биологический образец или образец биопсии (например, образец биопсии, залитый парафином) от пациента. В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой пациента, который подозревается, как такой, что имеет TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, пациент, имеющий один или несколько симптомов TAM-ассоциированного рака, с-MET-ассоциированного рака, или обоих, и/или пациент, имеющий повышенный риск развития TAM-ассоциированного рака, с-MET-ассоциированного рака, или обоих).

**[00785]** В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль вводится в сочетании с терапевтически эффективным количеством, по меньшей мере, одного дополнительного противоракового агента, выбранного из одной или нескольких дополнительных терапий, или терапевтических агентов, например, агента, который работает по тому же, или другому механизму действия. В одном варианте осуществления, соединение формулы I является выбранным из соединений, описанных в Примерах № 1-201, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, соединение

формулы I является выбранным из i) Примера № 1-20; ii) Примера № 21-40; iii) Примера № 41-60; iv) Примера № 61-80; v) Примера № 81-100; vi) Примера № 101-120; vii) Примера № 121-140; viii) Примера № 141-160; ix) Примера № 161-180; x) Примера № 181-201, или их фармацевтически приемлемых солей.

**[00786]** Неограничивающие примеры дополнительных противораковых агентов включают иммуно-целенаправленные агенты, включающие иммунотерапевтические агенты, противовирусные агенты, целенаправленные на киназу терапевтические агенты, противовирусные вакцины, антигормональные агенты, ингибиторы пути сигнальной трансдукции, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, ингибиторы ангиогенеза, и радиотерапию.

**[00787]** Один или несколько из любых дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе, могут комбинироваться с представленными соединениями в одну дозированную форму, или представленные соединения и, по меньшей мере, один дополнительный противораковый агент могут быть введены одновременно или последовательно как отдельные дозированные формы.

**[00788]** В одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль вводится ежедневно в течение 28 дней подряд в 28-дневном цикле.

**[00789]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемые соли могут комбинироваться с иммуно-целенаправленными агентами, включающими лекарственные средства для иммунотерапии.

**[00790]** Термин “средства для иммунотерапии” касается агента, который модулирует иммунную систему. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия может увеличивать экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия может уменьшить экспрессию и/или активность регулятора иммунной системы. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия может привлекать и/или усиливать активность иммунной клетки.

**[00791]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой ингибитор контрольных точек иммунного ответа. Как используется в данном документе, термин “ингибиторы контрольных точек иммунного ответа” или “ингибитор контрольной точки” касается молекул, которые полностью или частично уменьшают, ингибируют, препятствуют, или модулируют экспрессию и/или активность одной или

нескольких контрольных точек протеинов. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает один или несколько ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа представляют собой ингибитор CTLA-4 (например, анти-CTLA-4 антитело), ингибитор PD-1 (например, анти-PD-1 моноклональное антитело) или ингибитор PD-L1 (например, анти-PD-L1 моноклональное антитело). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Yervoy®) или тремелиумаб (CP-675,206). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®), ниволумаб (Opdivo®), или пидилизумаб. В некоторых вариантах осуществления, анти-PD-1 моноклональное антитело представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, анти-PD1 антитело представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), дурвалумаб (Imfinzi™), MEDI4736, или MPDL3280A. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой малую молекулу (например, те, которые являются раскрытыми в US 2018/305313 и WO 2018/195321). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), или дурвалумаб (Imfinzi™). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор контрольной точки может нацеливаться на 4-1BB (например, урелумаб (BMS-663513) и PF-05082566 (PF-2566)), CD27 (например, варлилумаб (CDX-1127), CD40 (например, CP-870,893), OX40, TIM-3, ICOS, BTLA, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO, KIR, LAG3, TIM-3, и VISTA. Дополнительные неограничивающие примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа включают улокуплумаб, урелумаб, PF 05082566, TRX518, варлилумаб, CP 870893, PDR001MEDI4736, авелумаб, BMS 986016, MGA271, IPH2201, амектузумаб, INCB024360, MEDI6469, галунисертиб, BKT140, бавитуксимаб, лирилумаб, бевацизумаб, MNRP1685A, ламброизумаб, CC 90002, BMS-936559, и MGA271.

**[00792]** В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль комбинируется с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, при этом иммунный ингибитор контрольной точки вводится в один или несколько дней в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль вводится ежедневно в течение 28 дней подряд в



28-дневном цикле.

**[00793]** В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль комбинируется с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, при этом ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся один раз в неделю. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся каждые две недели. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся каждые три недели. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся каждые 4 недели. В одном варианте осуществления, иммунный ингибитор контрольной точки вводится в день 1 из 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся в дни 1 и 7 в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся в дни 1, 7 и 14 в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся в дни 1, 7, 14 и 21 в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся в дни 1, 7, 14 и 28 в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль вводится ежедневно в течение 28 дней подряд в 28-дневном цикле. В одном варианте осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа вводятся путем внутривенной инфузии.

**[00794]** В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль комбинируется с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, при этом иммунный ингибитор контрольной точки вводится в день 1 цикла 1 через 13. В одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль вводится ежедневно в течение 28 дней подряд в 28-дневном цикле.

**[00795]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой клеточную иммунотерапию (например, адоптивную Т-клеточную терапию, дендритно-клеточную терапию, или терапию естественными киллерными клетками). В некоторых вариантах осуществления, клеточная иммунотерапия представляет собой сипулейцел-Т (APC8015; Provenge™; Plosker (2011) *Drugs* 71(1): 101-108). В некоторых вариантах осуществления, клеточная иммунотерапия включает клетки, которые экспрессируют

химерный антигенный рецептор (CAR). В некоторых вариантах осуществления, клеточная иммунотерапия представляет собой CAR-T-клеточную терапию. В некоторых вариантах осуществления, CAR-T-клеточная терапия представляет собой тисагенлеклейсел (Kymriah™).

**[00796]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой антитело, в качестве терапевтического агента (например, моноклональное антитело, конъюгированное антитело). В некоторых вариантах осуществления, антитело, в качестве терапевтического агента, представляет собой бевацизумаб (Mvasti™, Avastin®), трастузумаб (Herceptin®), авелумаб (Bavencio®), ритуксимаб (MabThera™, Rituxan®), эдреколомаб (Panorex), даратумаб (Darzalex®), оларатумаб (Lartruvo™), офатумумаб (Arzerra®), алемтузумаб (Campath®), цетуксимаб (Erbix®), ореговомаб, пембролизумаб (Keytruda®), динутиксимаб (Unituxin®), обинутузумаб (Gazyva®), тремелиумаб (CP-675,206), рамуцизумаб (Cyramza®), ублитуксимаб (TG-1101), панитумумаб (Vectibix®), элотузумаб (Empliciti™), авелумаб (Bavencio®), нецитумумаб (Portrazza™), цирмтузумаб (UC-961), ибритумомаб (Zevalin®), изатуксимаб (SAR650984), нимотузумаб, фрезолиумаб (GC1008), лирилумаб (INN), могамулизумаб (Poteligeo®), фиклатузумаб (AV-299), деносумаб (Xgeva®), ганитумаб, урелумаб, пидилизумаб, или аматуксимаб.

**[00797]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-лекарственное средство представляет собой гемтузумаб озогамицин (Mylotarg™), инотузумаб озогамицин (Besponsa®), брентуксимаб ведотин (Adcetris®), адотрастузумаб эмтанзин (TDM-1; Kadcyra®), мирветуксимаб соравтанзин (IMGN853), или анетумаб равантин.

**[00798]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает блинатумомаб (AMG103; Blincyto®) или мидостаурин (Rydapt).

**[00799]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент включает токсин. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия представляет собой денилейкин-дифтитокс (Ontak®).

**[00800]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой цитокин в качестве терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления, цитокин в качестве терапевтического агента представляет собой терапию интерлейкином 2 (IL-2), терапию интерфероном альфа (IFN $\alpha$ ), терапию гранулоцитарным

колониестимулирующим фактором (G-CSF), терапию интерлейкином 12 (IL-12), терапию интерлейкином 15 (IL-15), терапию интерлейкином 7 (IL-7), или терапию эритропоэтином-альфа (EPO). В некоторых вариантах осуществления, IL-2 терапия представляет собой алдеслейкин (Proleukin®). В некоторых вариантах осуществления, IFN $\alpha$  терапия представляет собой IntronA® (Roferon-A®). В некоторых вариантах осуществления, G-CSF терапия представляет собой филнрастим (Neupogen®).

**[00801]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой ингибиторный иммунотерапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты (например, антисмысловые олигонуклеотиды, короткие интерферирующие РНК (киРНК), и короткие шпилечные РНК (кшРНК). В некоторых вариантах осуществления, ингибиторный иммунотерапевтический агент на основе нуклеиновой кислоты представляет собой CV9104 (смотрите, например, Rausch et al. (2014) *Human Vaccine Immunother.* 10(11): 3146-52; и Kubler et al. (2015) *J. Immunother.* Рак 3:26).

**[00802]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой терапию бациллой Кальмета-Герена (BCG). В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой онколитическую вирусную терапию. В некоторых вариантах осуществления, онколитическая вирусная терапия представляет собой talimogene alherparepvec (T-VEC; Imlygic®).

**[00803]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой вакцину против папилломавируса человека (HPV). В некоторых вариантах осуществления, HPV вакцина представляет собой Gardasil®, Gardasil9® или Cervarix®. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой вакцину против вируса гепатита В (HBV). В некоторых вариантах осуществления, вакцина HBV представляет собой Engerix-B®, Recombivax HB® или GI-13020 (Tarmogen®). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой Twinrix® или Pediarix®. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой BiovaxID®, Oncophage®, GVAX, ADXS11-001, ALVAC-CEA, PROSTVAC®, Rindopepimut®, CimaVax-EGF, lapuleucel-T (APC8024; Neuvence™), GRNVAC1, GRNVAC2, GRN-1201, hepcortespenlisimut-L (Hepko-V5), DCVAX®, SCIB1, BMT CTN 1401, PrCa VBIR, PANVAC, ProstAtak®, DPX-Survivac, или viagenpumatucel-L (HS-110).

**[00804]** В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой пептидную вакцину. В некоторых вариантах осуществления, пептидная вакцина представляет собой neliperimut-S (E75) (NeuVax™), IMA901, или SurVaxM (SVN53-67). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой иммуногенную личную неоантигенную вакцину (смотрите, например, Ott et al. (2017) Nature 547: 217-221; Sahin et al. (2017) Nature 547: 222-226). В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой RGSН4К или NEO-PV-01. В некоторых вариантах осуществления, противораковая вакцина представляет собой вакцину на основе ДНК. В некоторых вариантах осуществления, вакцину на основе ДНК представляет собой вакцину мамаглобин-А ДНК (смотрите, например, Kim et al. (2016) OncoImmunology 5(2): e1069940).

**[00805]** В некоторых вариантах осуществления, иммуно-целенаправленные агенты являются выбранными из альдеслейкина, интерферона альфа-2b, ипилимумаба, ламбролизумаба, ниволумаба, преднизона, и сипулейцела-Т.

**[00806]** Приемлемые противовирусные агенты предусмотренные для применения в комбинации с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (RTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ингибиторы протеазы, и другие противовирусные лекарственные средства.

**[00807]** Пример приемлемых NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называется бета-L-D4C и называется как бета-L-2', 3'-диклеокси-5-фтор-цитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диамино-пурип диоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные приемлемые NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU- 142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этокси-метил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные приемлемые ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (MK-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид, и Yissum Project No.11607.

**[00808]** Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в комбинации одним или несколькими другими ингибиторами киназ для лечения заболеваний, таких как рак, подвергающихся воздействию одного или нескольких сигнальных путей.

**[00809]** В определенных вариантах осуществления, пациента, которого лечат комбинированными терапиями, описанными в данном документе, не лечили дополнительным противораковым агентом перед проведением комбинированной терапии. В определенных вариантах осуществления, пациента, которого лечат комбинированными терапиями, описанными в данном документе, не лечили, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом перед введением соединения формулы I, для применения самостоятельно или в комбинированной терапии, описанной в данном документе. В определенных вариантах осуществления, у пациента, которого лечат соединением формулы I в качестве монотерапии или в комбинированной терапии, описанной в данном документе, развилась резистентность к лекарственному средству, или имеет рак, который тяжело поддается лечению, по меньшей мере, одним дополнительным противораковым агентом.

**[00810]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли могут комбинироваться с одним или несколькими ингибиторами следующих киназ для лечения рака: PIM (PIM 1, PIM 2, PIM 3), IDO, AKT 1, AKT2 и AKT3, TGFR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилаза-киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFaR, PDGF R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-MET, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, FAK, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK, и B-Raf.

**[00811]** Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, также могут использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными противоопухолевыми агентами, такими как химиотерапевтические средства. Примеры химиотерапевтических средств включают любой из: абареликса, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, алопуринола, альтретамина, анастрозола, триоксида мышьяка, аспараганази, азациитидина, бевацизумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомиба, бусульфана внутривенного, бусульфана перорального, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина,

клофарабина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, натрия далтепарина, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифлитокса, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромостанолон пропионата, экулизумаба, эпирубицина, эрлотиниба, эстрамустина, этопозиды фосфата, этопозиды, экземестана, фентанилцитрата, филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фульвестранта, гефитиниба, гемцитабина, гемтузумаба озогамицина, гозерелина ацетата, гистрелина ацетата, ибритумомаба тиуксетана, идарубицина, ифосфамида, иматиниба мезилата, интерферона альфа 2а, иринотекана, лапатиниба дитозилатца, леналидомида, летрозолола, лейковорина, лейпролида ацетата, левамизолола, ломустина, меклоретамина, мегэстролацетата, мельфалана, меркаптопурина, метотрексата, метоксалена, митомиицина С, митотана, митоксантрона, нандролона фенпропионата, неларабина, нофетумомаба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, панитумумаба, пегаспаргазы, пегфилграстима, пеметрекседа династрия, пентостатина, пипобромана, пликамицина, прокарбазина, хинакрина, расбуриказы, ритуксимаба, риксолитиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сунитиниба малеата, тамоксифена, темозоломида, тенипозиды, тестолактона, талидомида, тиогуанина, тиотепи, топотекана, торемифена, тозитумомаба, трастузумаба, третиноина, урацилмустарда, валрубицина, винбластина, винкристина, винорелбина, вориноста и золедроната.

**[00812]** В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы пути сигнальной трансдукции включают ингибиторы киназы пути Ras-Raf-MEK-ERK (например, биниметиниб, селуметиниб, энкорафениб, сорафениб, траметиниб, кобиметиниб, дабрафениб, и вемурафениб), ингибиторы киназы пути PI3K-AKT-mTOR-S6K (например, эверолимус, рапамицин, перифозин, темсиролимус), и другие ингибиторы киназы, такие как барицитиниб, бригатиниб, капматиниб, данусертиб, ибрутиниб, миллициклиб, кверцетин, регорафениб, риксолитиниб, семаксаниб, ((R)-амино-N-[5,6-дигидро-2-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)-6-оксо-1H-пирроло[4,3,2-ef][2,3]бензодиазепин-8-ил]-циклогексанацетамид), и TG101209 (N-трет-бутил-3-(5-метил-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фениламино)пиримидин-4-иламино)бензолсульфонамид).

**[00813]** Комбинация соединения формулы I в сочетании с биниметинибом, селуметинибом, энкорафенибом, сорафенибом, траметинибом, или вемурафенибом в результате приводит к сенсбилизации опухолей, которые являются резистентными к биниметинибу, селуметинибу,

энкорафенибу, сорафенибу, траметинибу, или вемурафенибу, соответственно.

**[00814]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, и (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00815]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, или их комбинации.

**[00816]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00817]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00818]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) биниметиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00819]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) энкорафениб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00820]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая

комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) энкорafenиб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00821]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) селуметиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00822]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) селуметиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00823]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) сорафениб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00824]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) сорафениб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00825]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) траметиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00826]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) траметиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00827]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) вемурафениб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.



**[00828]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) вемурафениб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00829]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00830]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00831]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00832]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00833]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 46, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv)

сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00834]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 46, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00835]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00836]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00837]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00838]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00839]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 58, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00840]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 58, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00841]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00842]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00843]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00844]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00845]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00846]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00847]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00848]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00849]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00850]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из

группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00851]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00852]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00853]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00854]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00855]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00856]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая

комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00857]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00858]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00859]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00860]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00861]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его

фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00862]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00863]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00864]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00865]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 107, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00866]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 107, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00867]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из

группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00868]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00869]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00870]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00871]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00872]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00873]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая



комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00874]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00875]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00876]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00877]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00878]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде

его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00879]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00880]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00881]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00882]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00883]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 127, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00884]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 127, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

[00840] В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

[00885] В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

[00886] В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

[00887] В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

[00888] В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00889]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00890]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00891]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00892]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00893]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00894]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv)

сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00895]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00896]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00897]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00898]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00899]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00900]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00901]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00902]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба, (ii) селуметиниба, (iii) энкорафениба, (iv) сорафениба, (v) траметиниба, (vi) вемурафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00903]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) биниметиниба и (ii) энкорафениба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00904]** В каждой из вышеуказанных комбинаций, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный противораковый агент могут быть сформулированными в качестве отдельных композиций, или дозировок для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового агента вместе являются эффективными в лечении рака. Кроме того, в данном документе предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая такую комбинацию. Кроме того, в данном документе является предусмотренным применение такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака (например, ТАМ-ассоциированного рака или с-MET-ассоциированного рака). Кроме того, в данном документе является предусмотренным коммерческое упаковывание или продукт, содержащий такую

комбинацию, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения; и способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом.

**[00905]** Кроме того, предусмотренными являются способы лечения индивидуумов с раком, включающие введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован рак (например, ТАМ-ассоциированный рак или с-MET-ассоциированный рак) терапевтически эффективного количества любой из комбинаций.

**[00906]** Кроме того, данный документ предусматривает способы лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак или с-Met-ассоциированный рак, включающие введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак или с-Met-ассоциированный рак, терапевтически эффективного количества любой из комбинаций.

Комбинация соединения формулы I в сочетании с ингибитором EGFR (например, любым из ингибиторов EGFR, описанных в данном документе) в результате приводит к эффективному уменьшению в пролиферации раковых клеток, имеющих резистентность к ингибиторам EGFR, или раковых клеток, имеющих резистентность к ингибиторам с-Met).

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) цетуксимаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) панитумумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую

соль или сольват, и (b) эрлотиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) лапатиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) гефитиниб или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) цетуксимаб (или его биосимиляр), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) панитумумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b)



эрлотиниб, каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) лапатиниб, каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) гефитиниб, каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00907]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00908]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00909]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 46, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в

виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00910]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00911]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00912]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 58, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00913]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00914]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00915]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00916]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00917]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00918]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00919]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00920]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая

комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00921]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00922]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00923]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00924]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00925]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 107, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00926]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00927]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00928]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00929]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00930]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из

группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00931]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00932]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00933]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00934]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 127, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00935]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его

биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00936]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00937]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00938]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00939]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00940]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в

виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00941]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00942]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00943]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00944]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) цетуксимаба (или его биосимиляра), (ii) панитумумаба (или его биосимиляра), (iii) эрлотиниба, (iv) лапатиниба, и (v) гефитиниба, каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00945]** Комбинация соединения формулы I в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (например, любого из ингибиторов контрольных точек, описанных в данном документе, например, ингибитора PD-1 или PD-L1) в результате приводит к сенсбилизации опухоли относительно ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в терапии. Например, соединение формулы I, в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа может в результате привести к одному или нескольким (например, двум,



трех, четырех, или пяти) из повышения в презентации дендритного клеточно-зависимого антигена, повышения NK-клеточного ответа, повышения Т-клеточной направленной миграции, повышения макрофагов типа 1, что в результате приводит к продуцированию иммунных стимулирующих цитокинов, и усилению как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00946]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) ниволумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00947]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) пембролизумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00948]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) цемиплимаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00949]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) пидилизумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00950]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая

комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) 1141PDCA-170 (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00951]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) атезолизумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00952]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) авелумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00953]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дурвалумаб (или его биосимиляр) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

**[00954]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00955]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) ниволумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00956]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) пембролизумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00957]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) цемиплимаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00958]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) пидилизумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00959]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) 1141PDCA-170 (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00960]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) атезолизумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00961]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая

комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) авелумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00962]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, або 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дурвалумаб (или его биосимиляр), каждый необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и их комбинации.

**[00963]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00964]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00965]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 46, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00966]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00967]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00968]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 58, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его

биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00969]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00970]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00971]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00972]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая

комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00973]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00974]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00975]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его

биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00976]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00977]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00978]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.



**[00979]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00980]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00981]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 107, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00982]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его

биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00983]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00984]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00985]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или

сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00986]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00987]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00988]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00989]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из

группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00990]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 127, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00991]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00992]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00993]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и ((b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00994]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00995]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00996]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 188, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00997]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00998]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[00999]** В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его

биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

В одном варианте осуществления, предусмотренным является фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и (b) дополнительный противораковый агент, выбранный из группы, состоящей из (i) ниволумаба (или его биосимиляра), (ii) пембролизумаба (или его биосимиляра), (iii) цемиплимаба (или его биосимиляра), (iv) пидилизумаба (или его биосимиляра), (v) 1141PDCA-170 (или его биосимиляра), (vi) атезолизумаба (или его биосимиляра), (vii) авелумаба (или его биосимиляра), и (viii) дурвалумаба (или его биосимиляра), каждого необязательно в виде его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, и комбинаций из любых из них.

**[001000]** Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными в некоторых опухолях в сочетании с соединениями формулы I, или их фармацевтически приемлемыми солями. Они включают антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические протеины против VEGF включают бевацизумаб и афлиберсепт. Ингибиторы VEGFR-киназ и другие анти-ангиогенезные ингибиторы включают, но не ограничиваются этим сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб, и вандетаниб.

**[001001]** Неограничивающие примеры радиотерапии включают терапию радиоактивным йодидом, дистанционную лучевую терапию, и терапию радием 223.

**[001002]** Неограничивающие примеры хирургии включают, например, открытую хирургию или малоинвазивную хирургию. Хирургическое вмешательство может включать, например, удаление целой опухоли, циторедукцию опухоли или удаление опухоли, которая вызывает боль или давление у субъекта. Способы проведения открытой хирургии и малоинвазивной хирургии на субъекте, который страдает от рака, являются известными в данной области.

**[001003]** Соответственно, кроме того, в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, фармацевтической комбинации для лечения рака, содержащей (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный противораковый агент, для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, при этом

количество соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового агента вместе является эффективным в лечении рака.

**[001004]** Кроме того, в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение пациенту, который в этом нуждается фармацевтической комбинации для лечения рака содержащей (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительную противораковую терапию, где терапия является выбранной из лучевой терапии и хирургии. В одном варианте осуществления, дополнительная противораковая терапия представляет собой лучевую терапию. В одном варианте осуществления, дополнительная противораковая терапия представляет собой хирургию.

**[001005]** В некоторых вариантах осуществления, дополнительный противораковый(е) агент(ы) включает/включают любой(ые) один/одну из приведенных выше терапий или терапевтических агентов, которые являются стандартными в лечении различных видов рака, при этом рак представляет собой TAM-ассоциированный рак. В одном варианте осуществления соединения формулы I, дополнительный противораковый агент представляет собой иммунотерапевтический агент. В одном варианте осуществления, иммунотерапевтический агент представляет собой ингибитор CTLA-4 (например, анти-CTLA-4 антитело), ингибитор PD-1 (например, анти-PD-1 моноклональное антитело) или ингибитор PD-L1 (например, анти-PD-L1 моноклональное антитело).

**[001006]** В одном варианте осуществления, в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение соединения формулы I в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. В некоторых вариантах осуществления, иммунотерапия включает один или несколько ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (например, PDR001 или любой, из других иллюстративных ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа представляют собой ингибитор CTLA-4 (например, анти-CTLA-4 антитело), ингибитор PD-1 (например, анти-PD-1 моноклональное антитело), ингибитор PD-L1 (например, анти-PD-L1 моноклональное антитело), ингибитор NOX2, ингибитор A2A4, ингибитор B7-H3 (например, MGA271), ингибитор B7-H4 (например, анти-B7-H4 антитело, например, те, которые являются описанными в Dangaj et al., *Cancer Res.* 73(15):4820-4829, 2013), ингибитор IDO (например, коптисин, 1-метил-D-триптофан, NLG-919, индоксимод, 1-DL-метилтриптофан, или



ингибиторы, описанные в Brastianos et al., *JACS* 128(50:16046-16047, 2006), ингибитор TIM3, ингибитор LAG3 (например, BMS-986016), ингибитор TIGIT, ингибитор BTLA, ингибитор VISTA (например, 1141PDCA-170), ингибитор ICOS, ингибитор KIR (например, лирилумаб), ингибитор CD39, ингибитор SIGLEC7, или ингибитор SIGLEC9. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CTLA-4 представляет собой ипилимумаб (Yervoy®), тремелимумаб (CP-675,206), или аптамеры, описанные в Santulli-Marotto et al., *Cancer Res.* 63(21):7483-7489, 2003. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda®), ниволумаб (Opdivo®), цемиплимаб (Libtayo®), пидилизумаб, или 1141PDCA-170. В некоторых вариантах осуществления, анти-PD-1 моноклональное антитело представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, анти-PD-1 антитело представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), дурвалумаб (Imfinzi™). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), или дурвалумаб (Imfinzi™). В одном варианте осуществления, рак сверхэкспрессирует AXL. В одном варианте осуществления, рак не имеет мутации B-RAF. В одном варианте осуществления, рак имеет мутацию B-RAF. В одном варианте осуществления, рак имеет мутацию RAS. В одном варианте осуществления, рак имеет мутацию EGFR. В одном варианте осуществления, рак сверхэкспрессирует MER. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак легких. В одном варианте осуществления, рак представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC). В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак толстой кишки. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак предстательной железы. В одном варианте осуществления, рак представляет собой меланомы. В одном варианте осуществления, рак представляет собой острую лимфобластную лейкемию (ALL). В одном варианте осуществления, рак представляет собой острую миелоидную лейкемию (AML).

**[001007]** Комбинированные терапии, как описывается в данном документе, могут вводиться без ограничения относительно порядка, при этом терапевтические агенты вводятся пациенту с заболеванием или расстройством, описанным в данном документе. Таким образом, в одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перед (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа,

4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или 12 недель до), одновременно с, или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или 12 недель после) введения другого терапевтического агента (например, любого из дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе) субъекту. В другом варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены перед (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или 12 недель до), одновременно с, или после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель, или 12 недель после) введения другого терапевтического агента (например, любого из противораковых агентов, описанных в данном документе).

**[001008]** В одном варианте осуществления, в данном документе предусмотрен способ лечения рака, включающий сенсibilизирование указанного рака относительно антимикотического лекарственного средства за счет введения соединения формулы I. В одном варианте осуществления, антимикотическое лекарственное средство представляет собой химиотерапевтическое средство на основе таксана, такое как доцетаксел.

**[001009]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I могут использоваться в сочетании с другими агентами для лечения пациентов, которые имеют первичную или приобретенную резистентность к по меньшей мере одному дополнительному противораковому агенту.

**[001010]** В одном варианте осуществления способов, раскрытых в данном документе лечения рака, соединения формулы I могут использоваться в качестве монотерапии для лечения пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к по меньшей мере одному дополнительному противораковому агенту.

**[001011]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I могут использоваться для преодоления резистентности к по меньшей мере одному дополнительному противораковому агенту при лечении рака. В одном варианте осуществления, соединение

формулы I применяется в сочетании с по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом, к которому у рака развилась резистентность.

**[001012]** В одном варианте осуществления, соединения формулы I могут использоваться для задержки развития резистентности к по меньшей мере одному дополнительному противораковому агенту. В одном варианте осуществления, соединение формулы I применяется в сочетании с по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом.

**[001013]** Как используется в данном документе, термин «резистентность» касается клинического сценария, когда рак не реагирует на целенаправленную терапию или иммунотерапию. Например, резистентность рака может наблюдаться, например, уменьшением скорости увеличения опухолевой нагрузки у субъекта, отсутствием уменьшения опухолевой нагрузки у субъекта, увеличением дозы терапевтического агента в течение времени, необходимого для достижения того же терапевтического эффекта у пациента, и необходимость совместного введения дополнительного противоракового агента для достижения того же терапевтического эффекта, который наблюдался ранее при введении терапевтического средства в качестве монотерапии.

**[001014]** Как используется в данном документе, термин «первичная резистентность», также называется внутренняя резистентность, касается клинического сценария, когда рак не реагирует на целенаправленную терапию или иммунотерапию, то есть рак является резистентным к терапии без предварительного влияния на него терапии.

**[001015]** Как используется в данном документе, термин «приобретенная резистентность» касается клинического сценария, при котором рак изначально реагировал на целенаправленную терапию или иммунотерапию, но через определенный промежуток времени рак перестает реагировать на лечение (например, рак рецидивирует и прогрессирует).

**[001016]** В одном варианте осуществления способов лечения рака, раскрытых в данном документе, соединения формулы I могут использоваться в качестве монотерапии для лечения пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к по меньшей мере одному дополнительному противораковому агенту.

**[001017]** В одном варианте осуществления способов лечения рака, раскрытых в данном документе, соединения формулы I могут использоваться в комбинации с по меньшей мере

одним дополнительным противораковым агентом для лечения пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к одному или нескольким из по меньшей мере одному дополнительному противораковому агенту (например, целенаправленному терапевтическому агенту).

**[001018]** Целенаправленные терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, HER2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit, или Flt-3 и против рак-ассоциированных слитнопротеиновых киназ, таких как Vcr-Abl та EML4-Alk. Ингибиторы относительно EGFR включают гефитиниб, эрлотиниб, и назартиниб (смотрите, например, патент США № 10,195,208 и *J. Med. Chem.* 59(14):6671-6689, 2016), и ингибиторы относительно EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются этим, дакомитиниб, афатиниб, лапатиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваются этим, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут использоваться в сочетании с соединениями формулы I их фармацевтически приемлемыми солями. Ингибиторы c-MET включают онартумзумаб, тивантиниб, и INC-280. Ингибиторы относительно FGFR включают, но не ограничиваются этим, AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, луцитаниб, довитиниб, TAS-120, JNJ-42756493, и Debiol347. Ингибиторы относительно Trks включают, но не ограничиваются этим, ларотректиниб (LOKCO-101), и энтректиниб (RXDX-101). Ингибиторы относительно Abl (или Vcr-Abl) включают иматиниб, дасатиниб, нилотиниб, и понатиниб, и те, которые против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

**[001019]** В одном варианте осуществления, данный документ предусматривает способы лечения пациента, имеющего рак, который ранее лечился первым ингибитором киназы, при этом первый ингибитор киназы не представляет собой соединение формулы I, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединений формулы I и первого ингибитора киназы, который вводился ранее. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединений формулы I и первого ингибитора киназы, который вводился ранее. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и первый ингибитор киназы, который вводился ранее, вводятся как отдельные дозирования

последовательно в любом порядке. В одном варианте осуществления, ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR. В одном варианте осуществления, ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб или лапатиниб. В одном варианте осуществления, ингибитор киназы представляет собой ингибитор PI3Kα. В одном варианте осуществления, ингибитор PI3Kα представляет собой алпелисиб. В одном варианте осуществления, ингибитор киназы представляет собой ингибитор MEK. В одном варианте осуществления, ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, U0126, или PD 325901. В одном варианте осуществления, ингибитор киназы представляет собой ингибитор FGFR. В одном варианте осуществления, ингибитор киназы представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления, ингибитор киназы представляет собой ингибитор IGFR1. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак молочной железы (например, тройной негативный рак молочной железы), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи), немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, плоскоклеточную карциному пищевода, или меланому.

**[001020]** В одном варианте осуществления, данный документ предусматривает способы лечения пациента, имеющего рак, который ранее лечился EGFR-антителом, включающие введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединения формулы I и EGFR-антитела, которое вводилось ранее. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и EGFR-антитело, которое вводилось ранее, вводятся как отдельные дозирования последовательно в любом порядке. В одном варианте осуществления, EGFR-антитело представляет собой цетуксимаб. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак молочной железы, рак головы и шеи, или немелкоклеточный рак легких.

**[001021]** В одном варианте осуществления, данный документ предусматривает способы лечения пациента, имеющего рак, который ранее лечился первым ингибитором киназы, при этом первый ингибитор киназы не представляет собой соединение формулы I, включающие (a) определение того, что указанный рак сверхэкспрессирует TAM-киназу и/или c-Met-киназу (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у пациента или другого субъекта), и (b) после (a), введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества

соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, стадия определения того, что рак сверхэкспрессирует ТАМ-киназу и/или с-Met-киназу, включает стадию проведения анализа с образцом, полученным от пациента, для определения имеет ли пациент ненормальную (например, увеличенную) экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у пациента или другого субъекта), например, AXL и/или MER и/или TYRO3 и/или с-Met. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует AXL. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует MER. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует TYRO3. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует с-Met-киназу. В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает получение образца от пациента. В одном варианте осуществления, образец представляет собой образец биопсии. В одном варианте осуществления, анализ является выбранным из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, твердофазного иммуноферментного анализа, и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR. В одном варианте осуществления, ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб или лапатиниб. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор PI3K $\alpha$ . В одном варианте осуществления, ингибитор PI3K $\alpha$  представляет собой алпелисиб. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор MEK. В одном варианте осуществления, ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, U0126, или PD 325901. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор FGFR. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор IGFR1. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак молочной железы (например, тройной негативный рак молочной железы), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи), немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, плоскоклеточную карциному пищевода, или меланому. В одном варианте осуществления, пациента лечили

соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединения формулы I и первого ингибитора киназы. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и ингибитор киназы, который вводился ранее, вводятся как отдельные дозирования последовательно в любом порядке.

**[001022]** В одном варианте осуществления, в данном документе предусмотрен способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает (а) определение того, что раковая клетка в образце, полученного от субъекта, имеющего рак, и которому предварительно вводились одна или несколько доз первого ингибитора киназы, при этом первый ингибитор киназы не представляет собой соединение формулы I, сверхэкспрессирует одну или несколько ТАМ-киназ и/или с-Met-киназу (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у субъекта или другого субъекта); и (b) введение субъекту соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с первым ингибитором киназы, который вводился ранее. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует AXL. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует MER. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует TYRO3. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился первым ингибитором киназы, сверхэкспрессирует с-Met-киназа. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор EGFR. В одном варианте осуществления, ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб или лапатиниб. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор PI3Ka. В одном варианте осуществления, ингибитор PI3Ka представляет собой алпелисиб. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор MEK. В одном варианте осуществления, ингибитор MEK представляет собой биниметиниб, U0126, или PD 325901. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор FGFR. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор ALK. В одном варианте осуществления, первый ингибитор киназы представляет собой ингибитор IGFR1. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак молочной железы (например, тройной негативный рак молочной

железы), рак головы и шеи (например, плоскоклеточный рак головы и шеи), немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, плоскоклеточную карциному пищевода, или меланому. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединения формулы I и первого ингибитора киназы. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и ингибитор киназы, который вводился ранее, вводятся как отдельные дозирования в любом порядке.

**[001023]** В одном варианте осуществления способов лечения рака, раскрытых в данном документе, соединения формулы I могут использоваться в качестве монотерапии для лечения пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к химиотерапии.

**[001024]** В одном варианте осуществления способов лечения рака, раскрытых в данном документе, соединения формулы I могут использоваться в сочетании с химиотерапевтическим агентом для лечения пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к химиотерапевтическому агенту.

**[001025]** В одном варианте осуществления, данный документ предусматривает способы лечения пациента, имеющего рак, который ранее лечился химиотерапевтическим средством, который включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединения формулы I и химиотерапевтического агента, который вводился ранее. В одном варианте осуществления, химиотерапевтический агент является выбранным из химиотерапии на основе таксана (например, доцетаксела), дексаметазона, и цитарабина. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в сочетании с химиотерапевтическим средством, которое вводилось ранее. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и химиотерапевтическое средство, которое вводилось ранее, вводятся как отдельные дозирования в любом порядке. В одном варианте осуществления, рак является выбранным из лейкозиев (включающие острую миелоидную лейкомию и хроническую миелоидную лейкомию, В-клеточную острую лимфобластную



лейкемию, и Т-ленейную острую лимфобластную лейкемию), немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы протоки поджелудочной железы, астроцитомы, аденокарциномы легких, рака яичников, меланомы, и мультиформной глиобластомы.

**[001026]** В одном варианте осуществления, данный документ предусматривает способы лечения пациента, имеющего рак, который ранее лечился химиотерапевтическим средством, который включает (а) определение того, что указанный рак сверхэкспрессирует ТАМ-киназу и/или с-Met-киназу (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у пациента или другого субъекта), и (b) после (а), введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, стадия определения того, что рак сверхэкспрессирует ТАМ-киназу и/или с-Met-киназу включает стадию проведения анализа с образцом, полученным от пациента для определения имеет ли пациент ненормальную экспрессию, уровень, и/или активность одной или нескольких из ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы, например, AXL, и/или MER, и/или TYRO3, и/или с-Met-киназы. В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает получение образца от пациента. В одном варианте осуществления, образец представляет собой образец биопсии. В одном варианте осуществления, анализ является выбранным из группы, состоящей из секвенирования, иммуногистохимии, твердофазного иммуноферментного анализа, и флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединений формулы I и химиотерапевтического средства, которое вводилось ранее. В одном варианте осуществления, химиотерапевтическое средство является выбранным из химиотерапии на основе таксана (например, доцетаксела), дексаметазона, и цитарабина. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в сочетании с химиотерапевтическим средством, которое вводилось ранее. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и химиотерапевтическое средство, которое вводилось ранее, вводятся как отдельные дозирования в любом порядке. В одном варианте осуществления, рак является выбранным из лейкемий (включающих острую миелоидную лейкемию и хроническую миелоидную лейкемию, В-клеточную острую лимфобластную лейкемию, и Т-ленейную острую лимфобластную лейкемию),

немелкоклеточного рака легких, аденокарциномы протоки поджелудочной железы, астроцитомы, аденокарциномы легких, рака яичников, меланомы, и мультиформной глиобластомы.

**[001027]** В одном варианте осуществления, в данном документе предусмотрен способ лечения субъекта, имеющего рак, где способ включает (а) определение того, что раковая клетка в образце, полученном от субъекта, имеющего рак, и которому предварительно вводились одна или несколько доз химиотерапевтического средства, сверхэкспрессирует одну или несколько ТАМ-киназ и/или с-Met-киназы (например, по сравнению с нераковой тканью или клеткой у пациента или другого субъекта); и (b) введение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата в качестве монотерапии или в сочетании с химиотерапевтическим средством, которое вводилось ранее, или другим химиотерапевтическим средством. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился химиотерапевтическим средством, сверхэкспрессирует AXL. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился химиотерапевтическим средством, сверхэкспрессирует MER. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился химиотерапевтическим средством, сверхэкспрессирует TYRO3. В одном варианте осуществления, рак, который предварительно лечился химиотерапевтическим средством, сверхэкспрессирует с-Met-киназу. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили комбинацией из соединений формулы I и химиотерапевтического средства, которое вводилось ранее. В одном варианте осуществления, химиотерапевтическое средство является выбранным из химиотерапии на основе таксана (например, доцетаксела), дексаметазона, и цитарабина. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в качестве единственного средства. В одном варианте осуществления, пациента лечили соединением формулы I в сочетании с химиотерапевтическим средством, которое вводилось ранее. В одном варианте осуществления, соединение формулы I и химиотерапевтическое средство, которое вводилось ранее, вводятся как отдельные дозирования в любом порядке. В одном варианте осуществления, рак является выбранным из лейкозиев (включающих острую миелоидную лейкомию и хроническую миелоидную лейкомию, В-клеточную острую лимфобластную лейкомию, и Т-ленейную острую лимфобластную лейкомию), немелкоклеточного рака

легких, аденокарциномы протоки поджелудочной железы, астроцитомы, аденокарциномы легких, рака яичников, меланомы, и мультиформной глиобластомы.

**[001028]** Кроме того, в данном документе предусмотрена (i) фармацевтическая комбинация для лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) по меньшей мере один дополнительный противораковый агент (например, любой из иллюстративных дополнительных противораковых агентов, описанных в данном документе или известных в данной области), для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового агента вместе являются эффективными в лечении рака; (ii) фармацевтическую композицию, включающую такую комбинацию; (iii) применение такой комбинации для получения лекарственного средства для лечения рака; и (iv) коммерческое упаковывание или продукт, который содержит такую комбинацию в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения; и способа лечения рака у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой ТАМ-ассоциированный рак.

**[001029]** Термин «фармацевтическая комбинация», как используется в данном документе, касается фармацевтической терапии, которая является результатом смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент (например, химиотерапевтический агент), оба вводятся пациенту одновременно в виде одной композиции или дозированной формы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент (например, химиотерапевтический агент) являются сформулированными в качестве отдельных композиций или дозированных форм, таким образом, что они могут быть введены пациенту, который в этом нуждается, одновременно, отдельно или последовательно со сменными интервалами времени, при этом такое введение обеспечивает эффективные уровни двух или более соединений в организме пациента. Данное

также касается коктейльной терапии, например, введение трех или более активных ингредиентов.

**[001030]** Соответственно, кроме того, в данном документе предусмотрен способ лечения рака, который включает введение пациенту, который в этом нуждается, фармацевтической комбинации для лечения рака, содержащей (а) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный противораковый агент для одновременного, отдельного или последовательного применения для лечения рака, при этом количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового агента вместе является эффективным в лечении рака. В одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, и дополнительный противораковый агент вводятся одновременно как отдельные дозирования. В одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный противораковый агент вводятся как отдельные дозирования в любом порядке, совместно в терапевтически эффективных количествах, например, ежедневное или периодическое дозирование. В одном варианте осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный противораковый агент вводятся одновременно в качестве комбинированного дозирования.

**[001031]** Соответственно, кроме того, данный документ предусматривает способы ингибирования, предупреждения, способствования в предупреждении, или уменьшении симптомов метастазирования рака у пациента, нуждающегося в этом, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. Такие способы могут использоваться в лечении одного или нескольких видов рака, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба. В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль применяется в сочетании с дополнительным противораковым агентом, включая иммунотерапию.

**[001032]** Термин «метастазирование» является известным в данной области термином и означает образование дополнительной опухоли (например, солидной опухоли) в месте,

отдаленном от первичной опухоли у субъекта или пациента, при этом дополнительная опухоль включает такие же или подобные раковые клетки, как и первичная опухоль.

**[001033]** Кроме того, предусмотренными являются способы уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, включающие: выбор, идентифицирование, или диагностирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, и введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, выбранному, определенному или диагностированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба. Кроме того, предусмотренными являются способы уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или растворителя пациенту, имеющему ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба. Уменьшение риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, может сравниваться с риском развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента перед лечением, или сравниваться с пациентом или группой пациентов, которые имеют подобный или такой же ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, которые не получают никакого лечения или получают иное лечение.

**[001034]** Фраза «риск развития метастаз» означает риск, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль, будет развиваться дополнительная опухоль (например, солидная опухоль) в месте, отдаленном от первичной опухоли у субъекта или пациента в течение установленного периода времени, при этом дополнительная опухоль включает такие же или подобные раковые клетки, как и первичная опухоль. Способы уменьшения риска развития метастаз у субъекта или пациента, имеющего рак, являются описанными в данном документе.

**[001035]** Фраза «риск развития дополнительных метастаз» означает риск, что у субъекта или пациента, имеющего первичную опухоль и одну или несколько дополнительных опухолей, в местах, отдаленных от первичной опухоли (при этом одна или несколько дополнительных

опухолей включают такие же или подобные раковые клетки, как и первичная опухоль), будет развиваться одна или несколько дополнительных опухолей, отдаленных от первичной опухоли, при этом дополнительные опухоли включают такие же или подобные раковые клетки, как и первичная опухоль. Способы уменьшения риска развития дополнительных метастаз являются описанными в данном документе.

**[001036]** Кроме того, предусмотренным является способ ингибирования активности ТАМ-киназы и/или ингибирования активности с-Met-киназы в клетке (например, в клетке млекопитающего), который включает контактирование клетки с соединением формулы I, или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтической композицией. В одном варианте осуществления, контактирование представляет собой *in vitro*. В одном варианте осуществления, контактирование представляет собой *in vivo*. В одном варианте осуществления, контактирование представляет собой *in vivo*, где способ включает введение эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, имеющему клетку, имеющую активность ТАМ-киназы и/или активность с-Met-киназы. В некоторых вариантах осуществления, клетка представляет собой раковую клетку (например, раковую клетку человека). В одном варианте осуществления, раковая клетка представляет собой любой рак, как описывается в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой ТАМ-ассоциированную раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой с-MET-ассоциированную раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления, раковая клетка представляет собой как ТАМ-ассоциированную раковую клетку, так и с-MET-ассоциированную раковую клетку.

**[001037]** В некоторых вариантах осуществления, клетки млекопитающего являются *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления, клетки млекопитающего являются *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, клетки млекопитающего являются *ex vivo*.

**[001038]** Кроме того, в данном документе предусмотрен способ ингибирования клеточной пролиферации, *in vitro* или *in vivo*, где способ включает контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композицией, как определяется в данном документе.

**[001039]** Кроме того, данный документ предусматривает способы уменьшения иммунной толерантности у субъекта, который в этом нуждается, включающие введение субъекту

терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе. Как используется в данном документе, термин «иммунная толерантность» касается уменьшения (например, от 1% до приблизительно 99% уменьшения, или любого из поддиапазонов данного диапазона, описанных в данном документе) в одном или нескольких из: процессинга опухолево-ассоциированных антигенов антигенпрезентирующими клетками (например, дендритными клетками), презентации антигенов к опухоли антиген-специфических Т клеток, активации и пролиферации антиген-специфических Т клеток опухоли, и поддержания Т-клеточного ответа у субъекта (например, в солидной опухоли у субъекта), например, по сравнению с контролем (например, соответствующий уровень у подобного субъекта, у которого нет рака)). В некоторых вариантах осуществления данных способов, субъект является определенным или диагностированным как такой, что имеет рак (например, ТАМ-ассоциированный рак (например, любой из иллюстративных ТАМ-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе), с-МЕТ-ассоциированный рак (например, любой из иллюстративных с-МЕТ-ассоциированных видов рака, описанных в данном документе), или оба). В некоторых примерах, уменьшение иммунной толерантности у субъекта может быть обнаружено путем наблюдения как от приблизительно 1% до приблизительно 99% (например, приблизительно 1% до приблизительно 95%, от приблизительно 1% до приблизительно 90%, от приблизительно 1% до приблизительно 85%, от приблизительно 1% до приблизительно 80%, от приблизительно 1% до приблизительно 75%, от приблизительно 1% до приблизительно 70%, от приблизительно 1% до приблизительно 65%, от приблизительно 1% до приблизительно 60%, от приблизительно 1% до приблизительно 55%, от приблизительно 1% до приблизительно 50%, от приблизительно 1% до приблизительно 45%, от приблизительно 1% до приблизительно 40%, от приблизительно 1% до приблизительно 35%, от приблизительно 1% до приблизительно 30%, от приблизительно 1% до приблизительно 25%, от приблизительно 1% до приблизительно 20%, от приблизительно 1% до приблизительно 15%, от приблизительно 1% до приблизительно 10%, от приблизительно 1% до приблизительно 5%, от приблизительно 5% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90%, от приблизительно 5% до приблизительно 85%, от приблизительно 5% до приблизительно 80%, от приблизительно 5% до приблизительно 75%, от приблизительно 5% до приблизительно 70%,









70% до приблизительно 90%, от приблизительно 70% до приблизительно 85%, от приблизительно 70% до приблизительно 80%, от приблизительно 70% до приблизительно 75%, от приблизительно 75% до приблизительно 99%, от приблизительно 75% до приблизительно 95%, от приблизительно 75% до приблизительно 90%, от приблизительно 75% до приблизительно 85%, от приблизительно 75% до приблизительно 80%, от приблизительно 80% до приблизительно 99%, от приблизительно 80% до приблизительно 95%, от приблизительно 80% до приблизительно 90%, от приблизительно 80% до приблизительно 85%, от приблизительно 85% до приблизительно 99%, от приблизительно 85% до приблизительно 95%, от приблизительно 85% до приблизительно 90%, от приблизительно 90% до приблизительно 99%, от приблизительно 90% до приблизительно 95%, или приблизительно 95% до приблизительно 99%) уменьшения уровня клеток-супрессоров, полученных от миелоидов (MDSCs) (например, клеток, которые характеризуются экспрессией CD33, CD14, и низким уровнем HLA DR) у субъекта (например, у образца который включает образец крови или биопсии, полученный от субъекта) (например, по сравнению с уровнем MDSC у субъекта перед проведением лечения (например, перед введением любых соединений формулы I, или любых фармацевтических композиций, описанных в данном документе).

**[001040]** В некоторых примерах, уменьшение иммунной толерантности у субъекта может быть обнаружено путем наблюдения от приблизительно 1% до приблизительно 99% (или любого из поддиапазонов этого диапазона описанных в данном документе) уменьшение уровня в Treg-клетках (например, клетках, которые характеризуются экспрессией CD4, FOXP3, и CD25) у субъекта (например, в образце, который включает образец крови или биопсии, полученный от субъекта) (например, по сравнению с уровнем Treg у субъекта перед проведением лечения (например, перед введением любых соединений формулы I, или любых фармацевтических композиций, описанных в данном документе).

**[001041]** В некоторых примерах, уменьшение иммунной толерантности у субъекта может быть обнаружена путем наблюдения от приблизительно 1% до приблизительно 99% (или любого из поддиапазонов данного диапазона, описанных в данном документе) уменьшение уровня дендритных клеток с пониженной экспрессией CD80/CD86 у субъекта (например, в образце, который включает образец крови или биопсии, полученного от субъекта) (например, по сравнению с уровнем дендритных клеток с пониженной экспрессией CD80/CD86 у

субъекта перед проведением лечения (например, перед введением любых соединений формулы I, или любых фармацевтических композиций, описанных в данном документе). Иллюстративные способы обнаружения уровней MDSC, Treg, и дендритных клеток с пониженной экспрессией CD80/CD86 включают сортирование клеток с использованием флуоресценции и иммунофлуоресцентной микроскопии.

**[001042]** Кроме того, данный документ предусматривает способы ингибирования ангиогенеза у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определяется в данном документе. В некоторых вариантах осуществления, ангиогенез представляет собой опухолевый ангиогенез, и субъект является определенным или диагностированным как такой, что имеет рак (например, TAM-ассоциированный рак, c-MET-ассоциированный рак, или оба). В некоторых вариантах осуществления, данные способы в результате приводят к уменьшению (например, от 1% до приблизительно 99% уменьшения, или любого из поддиапазонов данного диапазона, описанных в данном документе) показателя развития новых кровеносных сосудов (например, по сравнению с показателем развития новых кровеносных сосудов у подобного субъекта, которому вводится плацебо или проводится иное лечение в течение подобного периода времени). Иллюстративные способы обнаружения образования новых кровеносных сосудов включают доплеровское ультразвуковое исследование (например, цветная доплеровская томография), диффузную оптическую томографию с ультразвуковой управляемостью, МРТ, перфузионную КТ (которая также называется функциональная КТ с многоядерным детектором (f-MDCT)), позитрон эмиссионную томографию (PET), динамическую МРТ, МРТ с динамической восприимчивостью, которая усиливается контрастом (DSC-MRI), и T1-взвешенное динамическое МРТ (DCE-MRI). Неограничивающие способы, которые могут использоваться для обнаружения образования новых кровеносных сосудов (ангиогенеза) являются описанными в Jeswani et al., *Cancer Imaging* 5(1):131-138, 2005.

**[001043]** Кроме того, данный документ предусматривает способы супрессирования (например, уменьшение, например, от 1% до приблизительно 99% уменьшения, или любого из поддиапазонов данного диапазона описанных в данном документе) резистентности к терапевтическому агенту у субъекта, который в этом нуждается, включающие введение

субъекту терапевтически эффективного количества (i) соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или любого из их фармацевтических композиций, описанных в данном документе, и (ii) терапевтического агента, при этом терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/неу, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, ингибитора MET, ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы. В некоторых примерах данных способов, ингибитор с-Met представляет собой ингибитор с-Met типа 1, например, кризотиниб, капматиниб, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниб, глуметиниб, саволитиниб, или тепотиниб. В некоторых примерах данных способов, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, и терапевтический агент, вводятся субъекту фактически в одно и то же время. В некоторых вариантах осуществления данных способов, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, и терапевтический агент, являются сформулированными в одну дозированную форму. В некоторых вариантах осуществления данных способов, (i) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или любая из их фармацевтических композиций, описанных в данном документе, вводится субъекту перед введением субъекту (ii) терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления данных способов, (ii) терапевтический агент вводится субъекту перед введением (i) соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или любой из их фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

**[001044]** В некоторых вариантах осуществления данных способов, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, вводится субъекту перед введением субъекту терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления данных способов, терапевтический агент вводится субъекту перед введением соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, субъекту.

**[001045]** Как используется в данном документе, термин «резистентность к терапевтическому агенту» касается пониженного или уменьшенного уровня чувствительности в лечении терапевтическим агентом (например, химиотерапевтическим

агентом, ингибитором PI-3-киназы, ингибитором EGFR, ингибитором HER2/neu, ингибитором FGFR, ингибитором ALK, ингибитором IGF1R, ингибитором VEGFR, ингибитором PDGFR, глюкокортикоидом, ингибитором BRAF, ингибитором MEK, ингибитором HER4, ингибитором MET (например, ингибитором c-Met киназы типа 1, например, кризотинибом, капматинибом, и NVP-BVU972), ингибитором RAF, ингибитором Akt, ингибитором FTL-3, и ингибитором пути MAP-киназы) у субъекта (например, по сравнению с подобным субъектом или по сравнению с уровнем чувствительности к терапевтическому агенту в более ранний момент времени). Например, резистентность к терапевтическому агенту у субъекта может наблюдаться терапевтом, например, путем соблюдения требования об увеличении дозировки количеств терапевтического агента в течение времени для того, чтобы достичь такого же терапевтического эффекта у субъекта, который наблюдается при необходимости увеличения количества доз и/или увеличения частоты доз терапевтического агента в течение времени для того, чтобы достичь такого же терапевтического эффекта у субъекта, уменьшения наблюдаемого терапевтического ответа на лечение одинаковыми дозами терапевтического агента в течение времени, или наблюдается прогрессирование заболевания или рецидив заболевания у субъекта, которому вводят терапевтическое средство.

**[001046]** При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения формулы I могут вводиться в форме фармацевтических композиций. Данные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в фармацевтической области, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, какое местное или системное лечение является желательным, и от площади, которая подлежит лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочное (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе ингалятором; интратрахеальное или интраназальное), пероральное или парентеральное. Пероральное введение может включать лекарственную форму, сформулированную для приема один раз в день или два раза в день (BID). Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривентральное, внутримышечное или инъекционное или инфузионное; или внутривентральное, например, интратекальное или внутрижелудочковое, введение. Парентеральное введение может быть в форме одноразовой болюсной дозы, или

может быть, например, в виде непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и препараты для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, супозитории, спреи, жидкости и порошки. Общепринятые фармацевтические носители, водные, порошкоподобные или масляные основы, загустители и подобные могут быть необходимы или желательны. В одном варианте осуществления, соединение формулы I является сформулированным в виде таблетки. В одном варианте осуществления, соединение формулы I является сформулированным в виде капсулы. В одном варианте осуществления, соединение формулы I вводится перорально. В одном варианте осуществления, соединение формулы I вводится перорально один раз в день. В одном варианте осуществления, соединение формулы I вводится перорально дважды в день.

**[001047]** Кроме того, предусмотренными в данном документе являются фармацевтические композиции, включающие, в качестве активного ингредиента, соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями (эксципиентами). В некоторых вариантах осуществления, композиция является приемлемой для местного введения. При изготовлении композиций, предусмотренных в данном документе, активный ингредиент, как правило, смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или окружают таким носителем в виде, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует в качестве носителя, наполнителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, каше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, супозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков. В одном варианте осуществления, композиция является сформулированной для перорального введения. В одном варианте осуществления, композиция является сформулированной в виде таблетки или капсулы.

**[001048]** Композиции, содержащие соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль могут быть сформулированными в единичном лекарственной форме, при этом каждая доза включает от приблизительно 5 до приблизительно 1 000 мг (1 г), более конкретно от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

Термин «единичная лекарственная форма» касается физически дискретных единиц, приемлемых в качестве унитарного дозирования для людей-субъектов и других пациентов, при этом каждая единица включает предварительно определенное количество активного вещества (то есть, соединение формулы I, как предусмотрено в данном документе), рассчитанного для получения желательного терапевтического эффекта, в сочетании с соответствующим фармацевтическим наполнителем.

**[001049]** В некоторых вариантах осуществления, композиции, предусмотренные в данном документе, включают от приблизительно 5 мг до приблизительно 50 мг активного ингредиента. Квалифицированные специалисты в данной области поймут, что данные варианты осуществления соединения или композиции включают от приблизительно 5 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 мг до приблизительно 15 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 20 мг до приблизительно 25 мг, от приблизительно 25 мг до приблизительно 30 мг, от приблизительно 30 мг до приблизительно 35 мг, от приблизительно 35 мг до приблизительно 40 мг, от приблизительно 40 мг до приблизительно 45 мг, або приблизительно 45 мг до приблизительно 50 мг активного ингредиента.

**[001050]** В некоторых вариантах осуществления, композиции, предусмотренные в данном документе, включают от приблизительно 50 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Квалифицированные специалисты в данной области поймут, что данные варианты осуществления соединения или композиции включают от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг, от приблизительно 150 мг до приблизительно 200 мг, от приблизительно 200 мг до приблизительно 250 мг, от приблизительно 250 мг до приблизительно 300 мг, от приблизительно 350 мг до приблизительно 400 мг, або от приблизительно 450 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

**[001051]** В некоторых вариантах осуществления, композиции, предусмотренные в данном документе, включают от приблизительно 500 мг до приблизительно 1 000 мг активного ингредиента. Квалифицированные специалисты в данной области поймут, что данные варианты осуществления соединения или композиции включают приблизительно 500 мг до приблизительно 550 мг, от приблизительно 550 мг до приблизительно 600 мг, от приблизительно 600 мг до приблизительно 650 мг, от приблизительно 650 мг до



приблизительно 700 мг, от приблизительно 700 мг до приблизительно 750 мг, от приблизительно 750 мг до приблизительно 800 мг, от приблизительно 800 мг до приблизительно 850 мг, от приблизительно 850 мг до приблизительно 900 мг, от приблизительно 900 мг до приблизительно 950 мг, або приблизительно 950 мг до приблизительно 1 000 мг активного ингредиента.

**[001052]** Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Понятно, однако, что количество фактически введенного соединения, как правило, определяется врачом соответственно с фактическими обстоятельствами, включающие состояние, которое подлежит лечению, выбранный путь введения, фактическое соединение, которое вводится, возраст, вес и ответ отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и прочее.

**[001053]** В некоторых вариантах осуществления, соединения, предусмотренные в данном документе, могут вводиться в количестве, которое находится в диапазоне от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, соединения, предусмотренное в данном документе, может вводиться в количестве от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 5 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 10 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 15 мг/кг до приблизительно 45 мг/кг, от приблизительно 20 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, или от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг. Например, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 35 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 45 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 55 мг/кг, приблизительно 60 мг/кг, приблизительно 65 мг/кг, приблизительно 70 мг/кг, приблизительно 75 мг/кг, приблизительно 80 мг/кг, приблизительно 85 мг/кг, приблизительно 90 мг/кг, приблизительно 95 мг/кг, или приблизительно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, такое введение может представлять собой введение один раз в день или дважды в день (BID).

**[001054]** Специалист в данной области поймет, что в качестве испытания *in vivo*, так и *in vitro* с использованием соответствующих, известных и общепризнанных клеточных и/или животных моделей предусматривают способность исследуемого соединения лечить или предотвратить данное расстройство.

**[001055]** Специалист в данной области также признает, что клинические испытания на

людях, включая первое исследование в организме человека, дозирования и эффективность, на здоровых пациентах и/или страдающих от данного расстройства, могут быть завершены соответственно со способами, хорошо известными в клинической и медицинской областях.

### Примеры

[001056] Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

#### Биологические примеры

[001057] **Пример А**

[001058] Ферментативный анализ AXL

[001059] Соединения формулы I подвергали скринингу относительно их способности ингибировать AXL-киназу, используя технологии связывания киназы Invitrogen's LanthaScreen™ Eu. His-меченный рекомбинантный человеческий AXL цитоплазматический домен инкубировали с 20 нМ Alexa-Fluor® Tracer 236 (PR9078A), 2 нМ биотинилированного анти-His (Cat. No. M4408), и 2 нМ меченного европием стрептавидина (Cat. No. PV5899) вместе с исследуемым соединением в буфере, который состоит из 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% Triton X-100, и 2% ДМСО. Соединения, как правило, были получены в троекратном серийном разбавлении в ДМСО и добавлялись к анализу, получая соответствующую конечную концентрацию. После 60-минутного инкубирования при 22°C, реакцию измеряли, используя многомодовый планшетный ридер PerkinElmer EnVision с использованием детектирования двойной длины волны TR-FRET, и процент контроля (POC) вычисляли, используя логарифмический коэффициент эмиссии. 100 POC определяли, не используя исследуемые соединения, и 0 POC определяли, используя концентрацию контрольного соединения, которое полностью ингибирует фермент. Значения POC подходят для 4-параметрической логистической кривой, и значение IC<sub>50</sub> представляет собой точку, в которой кривая пересекает 50 POC.

[001060] **Пример В**

[001061] Ферментативный анализ MER

[001062] Соединения формулы I подвергали скринингу относительно их способности ингибировать AXL киназу, используя технологии связывания киназы Invitrogen's LanthaScreen™ Eu. His-меченный рекомбинантный человеческий MER цитоплазматический домен (5 нМ) инкубировали с 20 нМ Alexa-Fluor® Tracer 236 (PR9078A), 2 нМ

биотинилированного анти-His (Cat. No. M4408), и 2 нМ меченного европием стрептавидина (Cat. No. PV5899) вместе с исследуемым соединением в буфере, который состоит из 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% Triton X-100, и 2% ДМСО. Соединения, как правило, были получены в трехкратном серийном разбавлении в ДМСО и добавлялись к анализу, получая соответствующую конечную концентрацию. После 60-минутного инкубирования при 22°C, реакцию измеряли, используя многомодовый планшетный ридер PerkinElmer EnVision с использованием детектирования двойной длины волны TR-FRET, и процент контроля (POC) вычисляли, используя логарифмический коэффициент эмиссии. 100 POC определяли, не используя исследуемые соединения, и 0 POC определяли, используя концентрацию контрольного соединения, которое полностью ингибирует фермент. Значения POC подходят для 4-параметрической логистической кривой, и значение IC<sub>50</sub> представляет собой точку, в которой кривая пересекает 50 POC.

**[001063] Пример С**

**[001064] Ферментативный анализ TYRO3**

**[001065]** Соединения формулы I подвергали скринингу относительно их способности ингибировать TYRO3-киназы, используя технологии связывания киназы Invitrogen's LanthaScreen™ Eu. GST-меченный рекомбинантный человеческий домен TYRO3-киназы от Carna (5 нМ; Cat. No. PR7480A) инкубировали с 20 нМ Alexa-Fluor® Tracer 236 (PR9078A) и 2 нМ европия-анти-GST (Cat. No. A15116) вместе с исследуемым соединением в буфере, который состоит из 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% Triton X-100, и 2% ДМСО. Соединения, как правило, получают в трехкратном серийном разбавлении в ДМСО и добавляют к анализу, получая соответствующую конечную концентрацию. После 60-минутного инкубирования при 22°C, реакцию измеряли, используя многомодовый планшетный ридер PerkinElmer EnVision с использованием детектирования двойной длины волны TR-FRET, и процент контроля (POC) вычисляли, используя логарифмический коэффициент эмиссии. 100 POC определяли, не используя исследуемые соединения, и 0 POC определяли, используя концентрацию контрольного соединения, которое полностью ингибирует фермент. Значения POC подходят для 4-параметрической логистической кривой, и значение IC<sub>50</sub> представляет собой точку, в которой кривая пересекает 50 POC.

**[001066]** Среднее значение IC<sub>50</sub> для соединений, исследуемых в анализах из Примеров А, В и С показаны в таблице 7.

**Таблица 7**

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
1	6,1	13,2	21,6
2	2,7	3,9	10,7
3	1,8	4,7	46,7
4	1,8	3,6	18,2
5	4,6	8,3	30,2
6	5,6	5,1	15,4
7	3,6	5,1	16,5
8	3,4	5,1	13,8
9	4,4	8,3	57,9
10	7,1	11,4	45,7
11	9,4	18,3	86
12	18,3	36,8	295,4
13	4	7,2	16,9
14	5,4	11,6	65,7
15	4,4	10,4	48,1
16	2	4,1	34,1
17	2,8	8,4	56,8
18	3,8	7,3	131,1
19	16,1	24,6	85,6
20	18,9	51,9	535,8
21	12,7	18,1	187,7
22	18,3	29,5	317,9
23	4	6,5	29,6
24	7,1	13,1	119,6
25	1,4	2,3	7,7
26	3,9	4,9	41,1

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
27	3,3	11,3	64,6
28	19,1	37,9	374,9
29	5,4	11,9	51,9
30	6,1	12,1	79,3
31	4,1	7,5	76,8
32	2,2	5,7	37,3
33	0,8	2,1	14,9
34	1,2	2,8	19,6
35	3,8	8,8	26,7
36	2,8	4,1	13,1
37	2,4	3,5	8,4
38	1,1	3,1	29,1
39	3,8	11,6	96,3
40	2,5	7,6	98,3
41	0,9	3,9	13,5
42	1,1	7,4	53,1
43	2,8	2,6	18,5
44	7,3	19,4	109,1
45	1,3	2,8	12,1
46	2	2,7	9
47	1,1	2,4	16,9
48	2	2,7	9,8
49	2,2	5,8	23,9
50	4,4	9,7	40,3
51	1,3	4,1	18
52	1,8	3,9	28,4
53	1,8	4,6	31,7
54	3,5	4	41,2

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
55	1,1	2	7,4
56	1,5	3,5	20,7
57	1,9	4,1	20,8
58	2,2	4,3	9,7
59	1,8	3,7	25,4
60	5,9	6,1	28,1
61	2,6	4,1	22,5
62	3,3	7	41,6
63	5,6	8,2	37,7
64	3,8	5,1	19,2
65	1	5,4	65,6
66	1,3	1,9	10,9
67	1,1	3,4	10,8
68	1,3	5,5	32,3
69	1,4	5,7	26,5
70	1	5,1	25,7
71	5,2	8,5	192,1
72	0,9	2,3	6
73	1,1	10,8	23,8
74	1,6	32,5	97,5
75	0,6	3,8	22,2
76	0,5	2,5	4,2
77	0,7	2,8	7,2
78	1	3,1	8,2
79	1,2	2,9	19,7
80	1,6	4,1	38
81	1,8	4	21,8
82	1,6	5,3	19,3

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
83	0,5	1,6	7,2
84	0,6	1,9	4,3
85	1	1,7	4,4
86	4,8	11	104,1
87	12,6	33,4	432,5
88	6,5	30,2	363,5
89	0,7	19,1	74,3
90	0,8	13,1	76,6
91	1,1	4,7	4
92	1,5	4,4	16,3
93	4,7	259,6	766,6
94	2,9	8,7	19
95	15,4	176,5	874,8
96	2,9	9,6	19,7
97	1,2	3,1	4,8
98	1,3	5,6	12,4
99	5,7	92,8	545,8
100	1,6	1,6	3,9
101	49,7	60,4	198,2
102	2	3,3	44,1
103	0,6	0,9	3,2
104	1,8	2,6	14,1
105	1,1	4	9,8
106	1,6	6,8	16,1
107	2,3	3,3	9,2
108	0,9	2	6,1
109	0,9	5,2	18,7
110	1,3	6,6	38,5

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
111	4,4	12,5	136,9
112	1,6	6,4	70
113	1,8	5,6	60,4
114	1,5	5,2	7,1
115	1,2	4,3	6,4
116	1,4	4,5	11,4
117	0,8	3,1	13,6
118	1,8	6,1	26,2
119	1,8	3,1	4,7
120	5	6,2	27,3
121	1,6	2,1	4,6
122	3,4	9	44,7
123	1,3	3,8	15,3
124	1,8	3,5	8,3
125	1,3	2,7	7,1
126	1,5	2,4	6,7
127	1,1	2,3	3,7
128	1,2	5,3	23
129	0,8	1,8	3,2
130	1,3	5,8	27,1
131	2,1	9,1	47,4
132	8,6	70	347,9
133	5,3	37,8	129,9
134	4,6	32,8	169,2
135	3,5	17,2	64,4
136	3,3	26,7	88,8
137	5,8	27,4	74,3
138	6,2	36,7	159



Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
139	1,7	10,8	86,2
140	354,6	161,2	1000
141	484,6	178,1	1000
142	3,2	5,7	15,6
143	3,1	5,7	41,2
144	2,4	9,6	88,8
145	0,8	3,3	20,9
146	1,8	7	46,5
147	5,6	45,9	91,2
148	1,3	3,1	12,2
149	2	4,1	20
150	1,6	4,4	13,6
151	2	2,2	2,3
152	1,3	4,9	8,7
153	2	7,9	28,2
154	1,6	5,9	14,4
155	1,6	5,6	59,5
156	1,2	5,2	59,5
157	1,4	6,2	118,3
158	2	13,4	104
159	2,2	18,7	420,2
160	1,3	2,7	15,4
161	1,9	4	28
162	1,3	5,4	37,9
163	1,1	2,6	5,5
164	1,7	11,8	68,9
165	3,3	13,7	90
166	22,7	72,5	475,9

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
167	3,4	19,8	224,5
168	4,9	11,9	248
169	0,7	1,5	4,4
170	1,9	3,9	36,2
171	3	27,1	333,3
172	4,2	8,3	132,7
173	7,1	15,7	114,1
174	1,4	4,6	98,6
175	5,6	23,2	292,2
176	4,2	22	728
177	1,6	3,5	106,1
178	3,6	11,5	439,2
179	1,3	6	80,6
180	2	11,9	140
181	2,5	4,1	30,8
182	8,6	16,7	706,8
183	5,4	18	108,7
184	1,8	2,7	35,2
185	1,3	2,3	18,4
186	6,6	18,9	217,4
187	1,9	3,5	11,9
188	1,9	1,7	7,8
189	5,8	7,5	69,6
190	1,2	1,8	5
191	4,8	8,9	73,2
192	3,5	10,8	61,4
193	2,2	6,5	12,1
194	4,8	11,2	97,4

Пример	IC <sub>50</sub> AXL фермента	IC <sub>50</sub> MER фермента	IC <sub>50</sub> TYRO3 фермента
195	1,5	3,8	13,4
196	1	10,5	22
197	1,1	12,7	52,3
198	1,3	5,5	23,3
199	1,6	2,7	4,5
200	1,3	1,9	3,4
201	1,3	2,2	3,8

#### **Пример D.**

#### **Ферментативный анализ c-Met**

#### **Экспериментальный**

Аффинность связывания соединения с немутантным типом и мутированными человеческими MET киназами, измеряется используя технологию связывания киназы Invitrogen's LanthaScreen™ Eu. Коротко, GST-меченный рекомбинантный домен человеческой MET-киназы от Signal Chem (смотрите Таблицу 8 ниже относительно концентрации в анализе) инкубируют с 50 нМ Alexa-Fluor® Tracer 236 (Invitrogen Cat No. PR9078A) и 2 нМ европия-анти-GST (Invitrogen Cat. No. A15116) вместе с исследуемым соединением в буфере, который состоит из 25 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,01% Triton X-100, 1mM DTT, и 2% ДМСО. Соединения, как правило, получают в трехкратном последовательном разбавлении в ДМСО и добавляют к анализу, получая соответствующую конечную концентрацию. После 60-минутного инкубирования при 22 °C, реакцию измеряли, используя многомодовый планшетный ридер PerkinElmer EnVision с использованием детектирования двойной длины волны TR-FRET, и процент контроля (РОС) вычисляли, используя логарифмический коэффициент эмиссии. 100 РОС определяли, не используя исследуемые соединения, и 0 РОС определяли, используя концентрацию контрольного соединения, которое полностью ингибирует фермент. Значения РОС подходят для 4-параметрической логистической кривой, и значение IC<sub>50</sub> представляет собой точку, в которой кривая пересекает 50 РОС.

**Таблица 8. Концентрация немутантного типа и мутированных MET-киназ в анализе связывания**

Мет мутантный фермент	Источник	Номер по каталогу	Аминокислоты МЕТ	Концентрация фермента в анализе связывания (нМ)
del Ex14	SignalChem	M52-12PG	956-1390 (конец)	5
L1195V	SignalChem	NP-18-156G	956-1390 (конец)	10
F1200I	SignalChem	M52-12GG	956-1390 (конец)	2
D1228H	SignalChem	M52-12HG	956-1390 (конец)	2
D1228N	SignalChem	M52-12IG	956-1390 (конец)	2
Y1230C	SignalChem	M52-12KG	956-1390 (конец)	2
Y1230H	SignalChem	M52-12MG	956-1390 (конец)	5
Y1230S	SignalChem	NP18-157G	956-1390 (конец)	8
МЕТ (wt)	SignalChem	M52-18G	956-1390 (конец)	10

## Результаты

**Таблица 9. IC<sub>50</sub> ингибирование немутантного типа и мутированных МЕТ-киназ иллюстративных исследуемых соединений**

Пример №	SigChem WT IC <sub>50</sub> (нМ)	Del14 IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228H IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228N IC <sub>50</sub> (нМ)	F1200I IC <sub>50</sub> (нМ)	L1195V IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230C IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230H IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230S IC <sub>50</sub> (нМ)
2	3,9	13,0	11,2	7,6	6,8	125,9	3,9	15,8	8,2
3	3,7	9,6	16,6	5,2	3,6	133,4	3,9	3,9	3,9
4	3,0	9,3	19,7	3,8	4,9	116,7	10,1	9,4	6,3
5	3,3	7,6	21,2	4,3	5,1	116,1	3,1	7,7	5,0
6	9,2	31,4	61,5	13,5	11,3	244,1	11,2	22,1	13,8
7	12,4	28,2	51,6	15,4	18,8	452,8	15,4	26,5	16,0
8	3,0	12,8	19,7	5,4	6,2	145,2	4,2	11,8	4,8
12	17,6	92,1	161,5	19,8	24,0	828,8	50,0	53,5	39,9
13	3,7	9,7	22,7	3,2	4,4	121,0	4,6	7,9	4,2
14	17,5	104,4	181,7	24,1	15,8	961,5	31,5	48,4	41,3
16	3,2	8,9	22,6	5,3	4,4	101,6	3,5	10,9	4,5
17	26,5	107,7	183,6	38,5	34,2	1383,4	44,4	59,1	30,9
18	49,8	116,4	435,0	87,4	75,2	3787,7	147,6	173,9	123,0
19	40,1	130,3	266,9	56,5	81,0	2060,5	121,4	125,2	100,4
20	19,8	85,4	169,7	48,6	41,3	919,2	30,8	81,8	52,2
21	21,7	80,0	143,4	31,0	36,8	2122,0	68,9	92,8	59,5
22	22,1	78,1	141,8	63,3	48,1	2861,3	41,3	94,8	30,8

Пример №	SigChem WT IC <sub>50</sub> (нМ)	Del14 IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228H IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228N IC <sub>50</sub> (нМ)	F1200I IC <sub>50</sub> (нМ)	L1195V IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230C IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230H IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230S IC <sub>50</sub> (нМ)
23	7,7	23,3	36,9	12,2	13,1	514,7	13,7	18,3	15,7
24	13,9	101,7	132,1	19,2	25,0	1520,4	29,5	56,9	26,0
25	2,5	6,9	11,5	4,2	3,4	84,4	2,9	7,3	3,3
26	21,2	63,7	113,2	31,4	31,4	911,9	31,8	61,8	44,8
27	2,7	7,6	14,1	5,0	3,3	77,1	3,7	8,5	5,0
28	1,2	22,9	49,0	16,3	11,9	508,1	11,5	22,0	22,6
29	3,9	14,6	30,9	7,5	7,1		6,9	16,1	8,8
30	4,4	19,6	28,6	6,2	4,9	166,1	6,3	12,4	6,1
31	10,1	31,8	52,9	15,7	15,1	415,7	16,6	22,0	15,4
32	3,4	7,2	9,6	5,4	4,3	101,7	3,8	5,6	3,5
33	23,6	62,5	132,2	35,8	28,2	1107,5	29,6	64,3	26,4
34	1,5	3,9	6,8	2,3	2,6	60,7	2,9	5,0	2,4
35	10,6	31,0	51,7	16,5	17,2	347,7	19,3	26,6	15,6
36	3,4	10,2	14,2	4,4	4,1	83,3	2,4	9,2	4,8
37	1,1	4,6	6,1	1,9	1,3	44,6	1,3	3,9	2,2
38	9,4	21,5	42,7	13,0	13,2	280,4	12,8	25,0	10,7
39	9,5	25,4	48,7	13,8	13,2	451,2	19,5	26,5	10,5
40	4,9	39,5	59,1	8,7	15,6	487,8	17,2	19,8	9,4
41	2,6	9,3	14,3	3,3	3,6	89,5	3,6	7,6	2,7
42	8,5	31,6	38,5	11,1	9,5	297,8	6,6	19,4	6,0
43	6,3	12,0	23,8	9,1	7,4	292,6	10,5	13,9	5,4
44	9,7	42,1	57,3	12,0	15,0	641,0	16,3	24,0	12,0
45	1,9	3,8	4,9	3,1	1,4	75,3	1,4	2,6	1,8
46	12,2	13,9	21,5	12,5	9,7	102,2	9,5	15,9	10,2
47	4,7	9,0	16,3	5,8	8,0	236,8	6,3	12,0	15,0
50	8,0	23,3	26,7	11,9	13,5	446,4	8,2	22,2	15,6
51	3,8	7,0	7,8	6,7	4,9	68,8	5,4	5,2	5,4
52	5,9	10,7	11,7	12,0	8,1	141,3	7,2	7,8	6,3
53	18,1	76,0	109,6	32,0	23,6	772,6	21,3	48,8	28,1
54	7,3	33,5	42,8	9,5	12,9	516,5	15,4	21,6	11,3
55	2,6	6,0	7,7	5,4	3,2	34,4	2,6	4,3	2,8
56	2,9	8,4	14,8	3,4	3,6	75,8	3,0	4,9	3,2
57	18,2	33,0	120,0	15,9	15,4	575,7	10,7	43,9	18,3

Пример №	SigChem WT IC <sub>50</sub> (нМ)	Del14 IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228H IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228N IC <sub>50</sub> (нМ)	F1200I IC <sub>50</sub> (нМ)	L1195V IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230C IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230H IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230S IC <sub>50</sub> (нМ)
58	7,2	12,7	34,8	7,6	7,5	256,8	9,1	19,9	9,7
59	5,7	31,0	38,1	9,6	7,8	347,0	9,3	7,9	8,4
60	8,2	21,3	39,2	15,3	11,5	363,1	21,2	17,4	7,9
61	3,0	4,6	11,7	3,4	3,8	75,9	2,9	5,8	4,7
62	29,4	81,0	129,4	30,9	31,9	1187,8	37,2	50,6	42,6
63	6,9	15,3	36,6	5,3	8,9	321,3	9,0	13,0	6,8
64	15,5	28,2	46,6	23,6	20,3		18,3	37,2	21,1
65	3,5	4,6	16,3	10,1	5,0	194,6	3,6	10,1	4,8
67	2,6	1,8	3,4	4,0	1,4	9,9	1,1	3,2	2,6
68	2,7	4,9	6,6	4,2	4,6	33,4	2,3	4,6	3,2
69	5,1	5,7	7,1	7,5	7,0	55,9	3,9	5,9	5,3
70	7,0	12,1	13,6	12,7	9,4	67,9	6,4	7,6	4,5
71	38,5	183,1	302,8	38,5	62,3	2169,7	79,3	88,8	89,8
72	2,0	1,7	2,0	2,3	2,3	8,4	1,2	2,5	1,0
73	4,3	4,6	4,3	5,6	4,1	27,1	2,6	4,6	2,8
75	3,5	7,2	7,6	4,8	12,8	40,7	3,1	4,9	2,7
76	2,2	6,0	4,9	3,8	3,1	29,7	1,7	4,6	1,8
77	2,5	4,8	4,1	4,3	2,2	36,0	1,5	5,8	
79	3,9	4,0	3,6	3,6	2,2	18,1	1,5	4,6	2,7
80	4,3	4,9	6,2	4,9	3,0	19,5	3,0	4,0	3,6
81	3,2	1,7	2,7	3,4	2,2	5,9	2,7	2,5	1,4
84	1,5	1,0	1,5	2,2	2,0	6,0	1,7	1,2	1,2
86	19,0	81,8	96,4	36,5	36,9	1558,5	23,2	86,6	41,5
87	37,2	105,9	73,2	67,9	42,7	838,9	44,8	118,1	84,6
88	7,3	63,5	39,1	21,3		562,5	12,4	50,3	22,5
89	3,3	9,0	12,6	8,2	5,4	115,5	4,6	9,1	6,4
90	19,3	101,3	110,0	35,0	43,2	2453,5	58,2	93,3	49,8
91	1,2	0,9	1,8	2,3	1,6	3,6	1,1	1,1	1,8
92	1,3	3,4	4,0	3,0	3,0	45,8	1,9	2,3	1,7
93	23,4	66,3	107,4	35,5	19,6	2636,3	32,9	63,3	35,7
94	10,2	7,2	8,9	17,5	8,4	46,0	9,3	12,1	6,3
95	98,8	163,4	294,2	85,8	94,6	2206,4	89,1	267,9	78,4
96	10,0	16,2	26,1	13,0		202,2	13,8	23,4	13,8

Пример №	SigChem WT IC <sub>50</sub> (нМ)	Del14 IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228H IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228N IC <sub>50</sub> (нМ)	F1200I IC <sub>50</sub> (нМ)	L1195V IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230C IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230H IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230S IC <sub>50</sub> (нМ)
97	4,1	10,1	19,2	5,9	4,7	85,8	3,8	12,4	4,0
98	4,0	4,8	6,8	5,0	2,9	29,6	2,3	5,7	4,1
99	51,0	202,3	370,1	109,0	105,9	3226,1	106,7	234,3	120,0
100	1,1	1,2	1,7	1,7	1,4	9,9	0,7	2,1	1,2
101	18,9	40,7	36,8	31,9	26,4	290,4	15,6	66,1	35,6
102	1,3	7,1	4,0	1,4	2,4	79,8	1,6	4,6	1,2
103	0,8	0,9	1,5	1,8	0,6	11,6	0,6	1,5	0,8
104	1,3	3,6	6,0	3,0	2,0	36,2	1,6	4,0	1,6
105	1,7	2,8	3,9	4,9	2,5	28,3	3,1	4,1	2,3
106	3,5	3,0	4,0	5,8	3,9	20,5	3,3	6,4	3,8
107	1,5	3,7	4,1	4,9	3,7	25,6	2,8	4,5	2,9
108	1,3	2,3	3,5	2,8	2,3	33,0	1,2	4,1	1,8
109	4,0	7,2	18,0	6,6	4,2	114,3	4,4	9,5	4,2
110	2,8	6,5	6,7	3,6	6,0	50,4	2,7	5,7	2,2
113	5,0	20,5	23,0	10,9	10,4	130,6	8,6	17,4	8,2
114	3,6	2,7	3,4	6,7	3,3	7,2	3,2	4,5	1,7
115	3,9	5,0	4,7	6,7	3,9	10,0	4,3	6,8	2,7
116	2,8	6,4	7,7	5,4	2,7	29,2	4,1	6,4	2,4
117	2,4	3,8	6,2	3,1	1,5	46,7	1,3	6,6	1,3
118	4,3	18,5	17,8	8,4	12,1	31,0	6,3	12,4	5,5
119	1,9	1,5	1,6	3,2	2,1	4,3	1,9	2,4	1,2
120	1,7	6,5	5,0	4,8	5,0	41,8	3,4	5,7	2,2
121	1,0	2,2	1,8	2,4	2,2	6,0	1,5	2,1	0,8
122	3,1	8,3	6,4	5,4	10,4	57,3	5,5	10,2	3,6
128	2,6	12,0	12,5	4,6	8,2	79,8	4,5	10,3	4,1
142	5,4	4,7	7,5	6,8	8,9	97,3	6,0	8,3	4,9
144	111,0	408,4	289,5	68,9	163,6	1819,2	117,2	483,0	289,8
145	4,2	9,6	14,7	8,4	6,8	184,3	4,9	12,1	9,1
146	2,4	5,6	7,9	5,1	5,3	31,5	2,7	6,3	3,6
147	73,3	277,4	256,5	154,4	133,8	2247,3	234,9	279,0	314,3
148	1,2	2,6	3,5	2,1	1,7	22,0	1,7	2,3	1,4
150	2,8	2,6	3,3	5,7	4,5	10,8	2,6	2,7	2,5
151	2,5	3,4	6,4	5,4	3,3	26,5	4,1	5,0	3,2

Пример №	SigChem WT IC <sub>50</sub> (нМ)	Del14 IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228H IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228N IC <sub>50</sub> (нМ)	F1200I IC <sub>50</sub> (нМ)	L1195V IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230C IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230H IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230S IC <sub>50</sub> (нМ)
152	3,2	2,4	2,9	5,1	2,7	9,0	2,9	3,6	3,0
153	4,5	6,6	11,0	8,9	5,3	132,2	6,6	9,4	6,6
154	4,2	3,0	4,3	3,9	3,2	21,5	3,8	5,6	3,2
155	6,8	10,7	20,9	9,5	6,7	104,0	7,0	10,3	5,9
156	4,3	15,0	27,5	9,1	6,7	177,2	6,1	16,7	5,9
157	8,9	26,6	60,0	13,7	6,8	329,6	6,1	26,7	7,1
158	18,0	78,6	136,6	25,0	27,1	671,5	32,1	82,0	39,8
159	19,2	72,7	94,6	25,3	23,4	2007,9	20,1	54,6	20,8
160	1,5	3,3	8,3	3,2	1,8	38,7	2,3	4,4	1,6
161	3,2	3,4	4,1	5,2	2,9	22,4	3,1	4,7	3,2
162	3,1	4,6	6,3	5,4	2,1	43,3	3,4	4,3	3,5
163	2,5	5,9	8,0	3,0	4,0	50,5	4,5	6,2	3,5
164	4,2	6,2	7,3	6,7	4,5	35,2	6,1	6,6	4,3
166	29,8	50,7	78,8	38,8	28,5	329,2	33,6	44,4	18,1
167	33,6	156,4	134,7	55,7	74,1	598,9	86,3	128,4	71,0
168	9,4	52,0	39,8	12,5	20,6	285,2	10,3	32,8	10,4
169	2,8	3,8	3,9	4,0	1,6	27,4	2,1	4,5	1,9
170	8,7	37,9	14,9	10,9	4,8	143,0	5,1	16,6	5,5
171	9,0	40,9	16,5	9,7	17,3	114,9	10,4	18,9	8,9
172	3,6	16,5	16,1	5,7	4,7	42,9	3,8	7,1	2,8
173	27,3	106,2	153,9	44,6	51,2	913,9	70,8	63,8	41,6
179	2,4	3,1	4,5	5,3	4,1	17,8	3,0	4,2	3,4
181	6,7	12,2	14,9	8,1	8,7	110,3	6,5	12,0	10,0
182	65,1	393,2	624,9	60,1	97,9	4109,7	96,8	308,2	150,6
183	13,1	26,4	34,1	14,3	14,8	338,8	10,5	24,2	16,6
184	14,1	37,0	52,8	20,0	16,2	394,0	16,1	37,4	10,9
185	2,0	4,7	5,0	3,2	2,3		2,5	4,4	2,2
186	24,0	41,0	139,8	33,2	27,8	1182,7	46,8	74,1	35,1
187	8,5	14,8	46,9	18,4	8,9	259,5	8,6	22,3	13,6
189	14,0	33,4	61,3	11,9	15,5		22,6	27,9	16,4
191	10,3	29,1	63,9	12,5	14,2	505,9	14,4	32,1	17,3
192	5,0	19,2	39,5	10,2	5,0	263,3	9,2	17,4	9,2
193	1,5	2,6	4,9	3,7	2,4	45,0	1,9	3,9	1,7



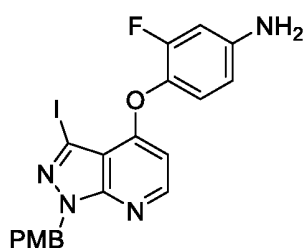
Пример №	SigChem WT IC <sub>50</sub> (нМ)	Del14 IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228H IC <sub>50</sub> (нМ)	D1228N IC <sub>50</sub> (нМ)	F1200I IC <sub>50</sub> (нМ)	L1195V IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230C IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230H IC <sub>50</sub> (нМ)	Y1230S IC <sub>50</sub> (нМ)
194	3,8	23,8	44,5	6,0	6,0	191,4	9,4	21,2	9,3
195	1,5	2,7	3,5	3,2	2,5	31,0	1,7	4,1	1,8
196	2,6	10,9	7,0	4,2	5,7	44,4	4,8	7,9	4,8
197	2,7	10,1	7,8	6,1	5,6	54,2	3,1	10,6	4,5

[001067] **Примеры синтеза**

[001068] **Синтез синтетических промежуточных соединений**

[001069] Получение 1

[001070] 3-Фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)анилин



[001071]

[001072] Стадия А: Смесь из 1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ола (23,5 г, 92,1 ммоль), 1,2-дифтор-4-нитробензола (14,6 г, 92,1 ммоль) и цезия карбоната (30,0 г, 92,1 ммоль) в ДМФ (300 мл) нагревали до 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в воду (750 мл) и разбавляли EtOAc (750 мл). Органический слой отделяли. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (1 x 300 мл, 1 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (2 x 300 мл) и насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (36,4 г, 100%).

[001073] Стадия В: Перемешиваемую смесь из 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (36 г, 91,3 ммоль) в ТФО (250 мл) нагревали до 60 °С в течение 18 ч. в атмосфере N<sub>2</sub> с присоединенным обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали в вакууме. Тoluол (3 x 75 мл) использовали для азеотропного удаления остаточной ТФО. Темную смесь осторожно обрабатывали водным NaHCO<sub>3</sub> (150 мл всего) с перемешиванием. Двухфазную

смесь разбавляли ДХМ (50 мл). В результате получали желтовато-коричневую суспензию, которую перемешивали в течение 10 мин. Затем суспензию фильтровали. Твердое вещество (продукт) промывали водой (50 мл), затем ДХМ (25 мл). Остаточную воду в твердом веществе удаляли применяя азеотроп с толуолом с использованием роторного выпаривания (3 x 100 мл) при 60 °С, получая 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (23 г, 88%).

**[001074]**     Стадия С: К перемешиваемой смеси из 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (22 г, 80 ммоль) и КОН (14 г, 241 ммоль) (измельченного с использованием ступки и пестика) в ДМФ (250 мл) добавляли I<sub>2</sub> (41 г, 160 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 60 °С в течение 1 ч. в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор натрия тиосульфата (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (1 x 250 мл, 2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали 10% LiCl (2 x 250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали, получая сырой 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (29 г, 70%).

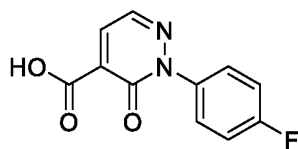
**[001075]**     Стадия D: К перемешиваемой смеси из 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-3-йод-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (29 г, 72,5 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (13,6 г, 87,0 ммоль) в ДМФ (250 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,0 г, 87,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. и затем выливали в EtOAc (500 мл) и разбавляли водой (500 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 250 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (250 мл) и насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Темно-коричневое масло чистили на силикагеле (30% EtOAc в гексанах), получая 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин (24,2 г, 61%).

**[001076]**     Стадия E: К перемешиваемой смеси из 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (30 г, 57,7 ммоль) в EtOH (500 мл) добавляли SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (59,9 г, 288 ммоль). Смесь нагревали до 65 °С в течение 1 ч. в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали. Густую смесь разбавляли ДХМ (500 мл), перемешивали пока твердые вещества не растворялись, и затем подщелачивали 5н. водным NaOH (100 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали через Celite®, промывая ДХМ (3 x 50 мл). Фильтрат переносили в делительную

лейку, и фазы разделяли. Водную фазу повторно экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, и концентрировали, получая 3-фтор-4-(3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-илокси)анилин (26,9 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

[001077] Получение 2

[001078] 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



[001079]

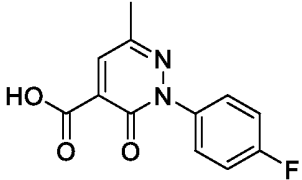
[001080] Стадия А: в 2 л круглодонную колбу добавляли 40% водный раствор оксальальдегида (218 г, 1504 ммоль), и при перемешивании при комнатной температуре, добавляли смесь из 1-(4-фторфенил)гидразина гидрохлорида (48,9 г, 301 ммоль), уксусной кислоты (86,1 мл, 1504 ммоль), и воды (200 мл). Темную красновато-коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием и промывали водой. Твердое вещество оставляли в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи, получая (E)-2-(2-(4-фторфенил)гидразино)ацетальдегид (48 г, 97,5%) в виде кирпично-красного твердого вещества.

[001081] Стадия В: Добавляли (E)-2-(2-(4-фторфенил)гидразино)ацетальдегид (48 г, 289 ммоль) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (43,7 г, 303 ммоль) в 1 л круглодонную колбу и суспендировали в толуоле (400 мл). Добавляли уксусную кислоту (1,65 мл, 28,9 ммоль) и пиперидин (2,85 мл, 28,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный в результате осадок фильтровали, промывали гексанами и сушили в вакуумном сушильном шкафу, получая (E)-5-(2-(2-(4-фторфенил)гидразино)этилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (84,8 г, 99%) в виде ярко-красного твердого вещества.

[001082] Стадия С: В 3 л 4-горлую круглодонную колбу, оснащенную температурным зондом, механической мешалкой и 2 обратными холодильниками, добавляли (E)-5-(2-(2-(4-фторфенил)гидразино)этилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (84,8 г, 290,2 ммоль) и растворяли в MeOH (1л). Добавляли натрия метоксид (79,62 мл, 348,2 ммоль) в MeOH (25% по массе раствора), и темный коричневый раствор перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Объем MeOH уменьшали путем выпаривания и добавляли 500 мл 1н. HCl. Осадок удаляли фильтрованием, промывали водой и эфиром, и

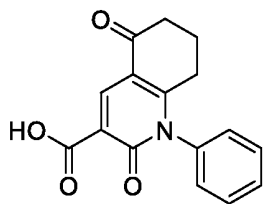
сушили в полном вакууме (сушильный шкаф 60-70°C) в течение ночи, получая 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (56,4 г, 82%) в виде желтого твердого вещества.

**[001083]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 2.

Получение	Структура	Название
3		2-(4-фторфенил)-6-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

**[001084]** Получение 4

**[001085]** 2,5-диоксо-1-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновая кислота



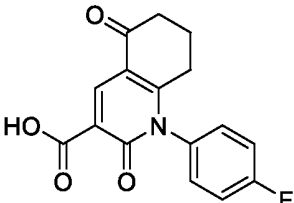
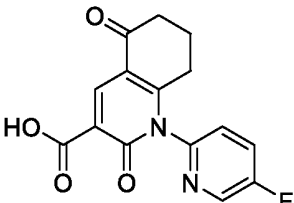
**[001086]**

**[001087]** Стадия А: В перемешиваемый раствор циклогексан-1,3-диона (5,0 г, 45 ммоль) в ДМФ (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли КОtBu (5,0 г, 45 ммоль) с последующим добавлением этил (Е)-2-циано-3-этоксикарилата (7,5 г, 45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (400 мл) и перемешивали, при этом добавляли 2Н. водн. HCl (250 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл), и объединенные органические слои промывали водой (4 x 200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-60% EtOAc/гексани), получая этил 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-хромен-3-карбоксилат (6,2г, 59%) в виде темно-розового масла.

**[001088]** Стадия В: В перемешиваемый раствор этил 2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-хромен-3-карбоксилата (543 мг, 2,3 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли анилин (210 мкл, 2,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученные в

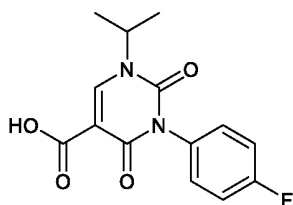
результате твердые вещества фильтровали, промывали EtOH и сушили в вакууме, получая 2,5-диоксо-1-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновую кислоту (160 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

**[001089]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 4.

Получение	Структура	Название
5		1-(4-фторфенил)-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновая кислота
6		1-(5-фторпиридин-2-ил)-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновая кислота

**[001090]** Получение 7

**[001091]** 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



**[001092]**

**[001093]** Стадия А: В раствор диэтил 2-(аминометил)малоната (2,5 г, 13,4 ммоль) в дихлорэтане (10 мл) добавляли 1-фтор-4-изоцианатобензол (1,59 мл, 14,0 ммоль) с последующим добавлением DIEA (2,57 мл, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 6 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Полученные в результате твердые вещества фильтровали, промывали Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме, получая диэтил 2-((3-(4-фторфенил)уреидо)метил)малонат (3,38г, 78%) в виде белого твердого вещества.

**[001094]** Стадия В: В суспензию из диэтил 2-((3-(4-фторфенил)уреидо)метил)малоната

(3,38 г, 10,4 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли натрия этоксид (6,23 мл, 21%, 16,7 ммоль) по каплям через шприц. Смесь перемешивали в течение 2 ч., затем концентрировали и распределяли между EtOAc (150 мл) и 1М раствором лимонной кислоты (100 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл), и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая этил 3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (2,83 г, 98%) в виде светло-желтого твердого вещества.

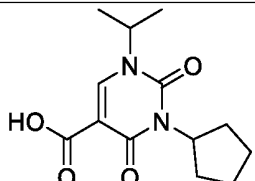
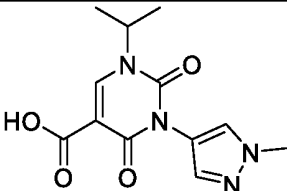
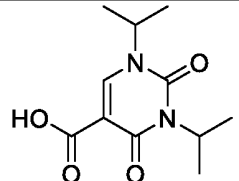
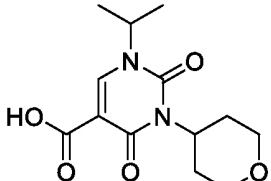
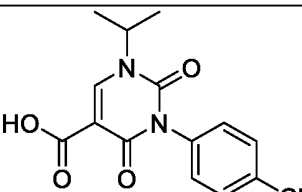
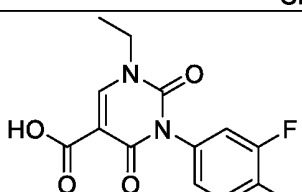
**[001095] Стадия C:** В суспензию из этил 3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (1,0 г, 3,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (993 мг, 7,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-йодпропан (719 мкл, 7,2 ммоль). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 70 °С в течение ночи. Охлажденную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая этил 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (1,14г, 99%) в виде светло-желтой пены.

**[001096] Стадия D:** В раствор этил 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (1,14 г, 3,56 ммоль) в 4н. HCl/диоксане (10 мл) добавляли воду (2 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Охлажденную смесь обрабатывали водой (20 мл), и полученные в результате твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме, получая 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту в виде мягкого белого твердого вещества.

**[001097]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 7.

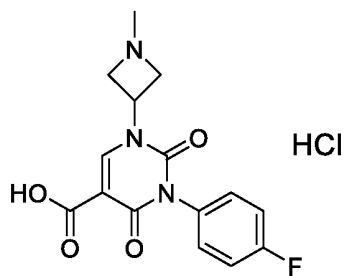
Получение	Структура	Название
8		3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

9		1-этил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
10		1-(циклопропилметил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
11		3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
12		3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-(пентан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
13		1-циклобутил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
14		3-(3,4-дифторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
15		3-циклогексил-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

16		3-циклопентил-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
17		1-изопропил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
18		1,3-диизопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
19		1-изопропил-2,4-диоксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
20		3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота
21		3-(3,4-дифторфенил)-1-этил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота

[001098] Получение 22

[001099] 3-(4-фторфенил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты гидрохлорид



[001100]



**[001101]** Стадия А: В суспензию из этил 3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (1,0 г, 3,6 ммоль) и  $K_2CO_3$  (993 мг, 7,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат (2,04 г, 7,2 ммоль). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 70 °С в течение ночи. Охлажденную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-4% MeOH в ДХМ), получая этил 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (0,579 г, 37%).

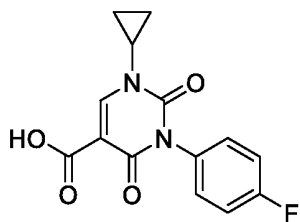
**[001102]** Стадия В: В раствор этил 1-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (400 мг, 0,92 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли ТФО (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч. и концентрировали, получая сырой этил 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 2,2,2-трифторацетат (413 мг, 100%).

**[001103]** Стадия С: В суспензию из этил 1-(азетидин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат 2,2,2-трифторацетата (200 мг, 0,45 ммоль) в дихлорэтаноле (5 мл) добавляли формальдегид (37% в воде, 181 мг, 2,24 ммоль) с последующим добавлением  $NaBH(OAc)_3$  (237 мг, 1,12 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали в течение 4 ч. Смесь обрабатывали 2н.  $Na_2CO_3$  (10 мл), перемешивали в течение 30 мин., затем экстрагировали ДХМ (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали, получая сырой этил 3-(4-фторфенил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (127 мг, 82%) в виде белого твердого вещества.

**[001104]** Стадия D: В раствор этил 3-(4-фторфенил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (174 мг, 0,50 ммоль) в 4н. HCl/диоксанах (5 мл) добавляли воду (1 мл). Смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Охлажденную смесь обрабатывали водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Водный слой концентрировали, получая сырую гидрохлоридную соль 3-(4-фторфенил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (116 мг, 65%).

[001105] Получение 23

[001106] 1-циклопропил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновая кислота



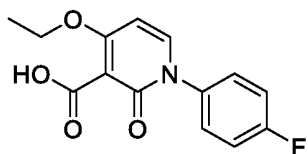
[001107]

[001108] Стадия А: В суспензию из этил 3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (900 мг, 3,23 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (834 мг, 9,70 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1028 мг, 9,70 ммоль) в дихлорэтаноле (6мл) добавляли суспензию из диацетоксимида (176 мг, 0,970 ммоль) и 2,2'-бипиридина (505 мг, 3,23 ммоль) в горячем дихлорэтаноле (6мл). Смесь нагревали до 70 °С в течение 2 ч. Добавляли дополнительный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1028 мг, 9,70 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (834 мг, 9,70 ммоль), диацетоксимид (176 мг, 0,970 ммоль) и 2,2'-бипиридин (505 мг, 3,23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах), получая этил 1-циклопропил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилат (180 мг, 14%).

[001109] Стадия В: В этил 1-циклопропил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксилата (180 мг, 0,565 ммоль) добавляли хлороводород (1414 мкл, 5,65 ммоль, 4М в диоксане) и воду (0,3 мл). Смесь нагревали до 70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали, получая 1-циклопропил-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту (180 мг, 110%).

[001110] Получение 24

[001111] 4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-карбоновая кислота



[001112]

[001113] Стадия А: Этил 4-этокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,0 г, 4,73 ммоль), хинолин-8-ола (275 мг, 1,89 ммоль) и цезия карбоната (3,09 г, 9,47 ммоль) объединяли в ДМФ (10 мл) и продували Ar в течение 5 мин. Добавляли Cu(I) йодид (271 мг, 1,42 ммоль) и 1-фтор-4-йодбензол (819 мкл, 7,1 ммоль), и смесь перемешивали в герметизированной емкости при 100 °С в течение ночи. Смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (30 мл), 2н. HCl (30 мл), водой (2 x 30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая этил 4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (1,38 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

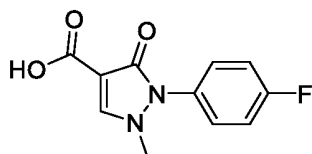
[001114] Стадия В: В раствор этил 4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,38 г, 4,52 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли 2н. HCl (9 мл, 18,1 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. После охлаждения, твердые вещества фильтровали, промывали Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме, получая 4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (0,418 г, 33%) в виде белого твердого вещества.

[001115] Следующее соединение также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 24.

Получение	Структура	Название
25		1-(4-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-карбоновая кислота

[001116] Получение 26

[001117] 2-(4-фторфенил)-1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоновая кислота



[001118]

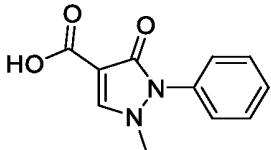
[001119] Стадия А: (4-Фторфенил)гидразина гидрохлорид (3,13 г, 19,2 ммоль) суспендировали в EtOH (40 мл) и добавляли  $K_2CO_3$  (5,32 г, 38,5 ммоль), с последующим добавлением диэтил 2-(этоксиметил)малоната (3,85 мл, 19,2 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 80 °С в течение ночи. Охлажденную реакцию смесь концентрировали, разбавляли водой (100 мл) и подкисляли 3н. водн. HCl (50 мл) доводя pH до 3. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток растирали с MeOH (2 x 10 мл), и твердое вещество сушили, получая этил 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксилат (2,88 г, 60%).

[001120] Стадия В: В 20 мл емкости, добавляли этил 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксилат (1,56 г, 6,23 ммоль) и метил трифторметансульфонат (2,11 мл, 18,7 ммоль) и нагревали до 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным  $NaHCO_3$  (30 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток чистили на силикагеле (70-100% EtOAc в гексанах), получая (4-(этоксикарбонил)-2-(4-фторфенил)-1-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-илиден)(метил)оксония трифторметансульфонат (2,143 г, 100%).

[001121] Стадия С: В 40 мл емкости добавляли (4-(этоксикарбонил)-2-(4-фторфенил)-1-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-илиден)(метил)оксоний (1,74 г, 6,23 ммоль) и разбавляли ТГФ (6 мл) и MeOH (5 мл). Добавляли 4н. водн. NaOH (9,35 мл, 37,4 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 60 °С. Через 1 ч., реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали, для удаления летучих растворителей. В раствор добавляли 3н. водн. HCl, доводя pH до 1. Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(4-фторфенил)-1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (1,26 г, 85,8%).

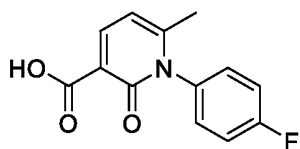
[001122] Следующее соединение также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 26.

Получение	Структура	Название
-----------	-----------	----------

27		1-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоновая кислота
----	---	--

[001123] Получение 28

[001124] 1-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



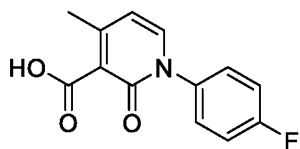
[001125]

[001126] Стадия А: Получали раствор 4-фторанилина (1,72 мл, 18,0 ммоль) и триэтиламин (3,01 мл, 21,6 ммоль) в ДХМ (90 мл) и продували аргоном из балона. Раствор охлаждали до 0 °С на ледяной бане. Этил 3-хлор-3-оксопропаноат (2,719 мл, 21,60 ммоль) растворяли в ДХМ (8 мл), и данный раствор добавляли по каплям в реакционную смесь в течение пяти минут. Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и разделяли, промывали NaHCO<sub>3</sub> (50 мл x 4) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая сырой этил 3-((4-фторфенил)амино)-3-оксопропаноат (4,32 г, 106%).

[001127] Стадия В: Этил 3-((4-фторфенил)амино)-3-оксопропаноат (2 г, 8,88 ммоль) растворяли в этаноле (22 мл). Данный раствор перемешивали, при этом добавляли (Е)-4-метоксибут-3-ен-2-он (1,36 мл, 13,3 ммоль). После перемешивания вместе в течение 10 мин., добавляли етанолат натрия (4,97 мл, 13,3 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали 1н. HCl (50 мл x 2) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (5% MeOH в ДХМ), получая 1-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (2,2 г, 100%).

[001128] Получение 29

[001129] 1-(4-фторфенил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



[001130]

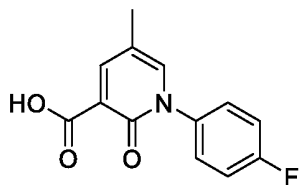
[001131] Стадия А: Раствор 4-фторанилина (1,73 мл, 18,0 ммоль) и 1H-имидазола (0,249 г, 3,67 ммоль) в диэтил 2-(пропан-2-илиден)малоната (9,80 мл, 50 ммоль) объединяли в герметизированной пробирке и нагревали до 200 °С в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и чистили на силикагеле (25% EtOAc в гексанах), получая этил 2-((4-фторфенил)карбамоил)-3-метилбут-2-еноат (2,13 г, 31%).

[001132] Стадия В: Этил 2-((4-фторфенил)карбамоил)-3-метилбут-2-еноат (2,13 г, 8,03 ммоль) растворяли в 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамине (0,957 г, 8,03 ммоль) и нагревали до 90 °С в течение 90 минут в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и разбавляли 30 мл EtOAc и 30 мл насыщенного NH<sub>4</sub>Cl, и перемешивали в течение 15 минут. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали NH<sub>4</sub>Cl (2 x 30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (5% MeOH в ДХМ), получая этил 1-(4-фторфенил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (320 мг, 15%).

[001133] Стадия С: Этил 1-(4-фторфенил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (290 мг, 1,05 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) и воде (2 мл). Добавляли LiOH (88 мг, 2,1 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 37 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), и метанол удаляли при пониженном давлении. Водный слой экстрагировали Et<sub>2</sub>O (2 x 50 мл), и pH снижали до 1, используя 1M HCl. Полученные в результате твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили, получая 1-(4-фторфенил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (121 мг, 46%).

[001134] Получение 30

[001135] 1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

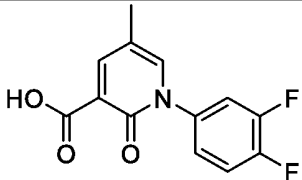
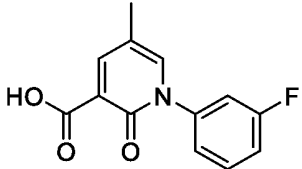


[001136]

[001137] Этил 3-((4-фторфенил)амино)-3-оксопропаноат (18 г, 79,9 ммоль) растворяли в

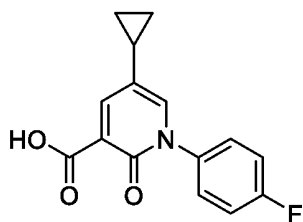
этаноле (200 мл), и добавляли (Е)-3-этокси-2-метилакрилальдегид (13,7, 119,8 ммоль). Через 5 мин., добавляли этанолат натрия (44,7 мл, 119,8 ммоль, 21 мас.% в EtOH), и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли в перемешиваемый водный раствор 2н. HCl (2 л), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества фильтровали и промывали 2н. HCl (2 x 500 мл) и водой (500 мл). Отфильтрованную лепешку и фильтровальную бумагу переносили в большую вакуумную колбу Buchi и сушили в течение ночи, получая 1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (15,9 г, 80%).

**[001138]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 30.

Получение	Структура	Название
31		1-(3,4-дифторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота
32		1-(3-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

**[001139]** Получение 33

**[001140]** 5-циклопропил-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



**[001141]**

**[001142]** Стадия А: В 250 мл круглодонную колбу загружали метил 5-бром-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (2,84 г, 12,2 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (4,62 г, 33,0 ммоль), диацетоксимид (4,34 г, 23,9 ммоль) и ДХМ (50 мл). Добавляли активированные молекулярные сита (1г) с последующим добавлением пиридина (3,86 мл, 47,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре

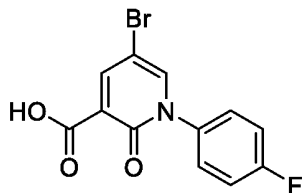
в нормальной атмосфере. Реакционную смесь разбавляли до 200 мл ДХМ, и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали водой (3 x 250 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (25% EtOAc в ДХМ), получая метил 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3,53 г, 10,8 ммоль, 88,4 % выход).

**[001143]** Стадия В: Метил 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,400 г, 1,23 ммоль) растворяли в 10:1 толуол:вода (16 мл) и азот барботировали через данный раствор в течение 5 мин. Калия циклопропилтрифторборат (0,726 г, 4,91 ммоль), диацетоксипалладий (0,038 г, 0,169 ммоль), и  $K_3PO_4$  (0,260 г, 1,23 ммоль) добавляли при барботировании азота через реакционную смесь в течение 1 мин. Добавляли дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,172 г, 0,368 ммоль), и реакционную смесь барботировали азотом в течение 1 мин., затем герметизировали и нагревали до 105 °C в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (80:20 ДХМ: EtOAc), получая метил 5-циклопропил-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,240 г, 0,835 ммоль, 68,1 % выход).

**[001144]** Стадия С: Метил 5-циклопропил-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (240 мг, 0,835 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и MeOH (5 мл). К этому добавляли раствор лития гидроксид гидрат (550 мг, 13,1 ммоль) в минимальном количестве воды (1 мл). Через 2,5 ч., реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (5 мл) и pH регулировали до 1 концентрированной HCl. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали 2н. HCl и сушили, получая 5-циклопропил-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (160 мг, 0,586 ммоль, 70,1 % выход).

**[001145]** Получение 34

**[001146]** 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



**[001147]**

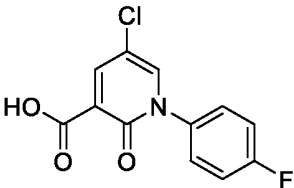
**[001148]** Стадия А: В круглодонную колбу загружали метил 5-бром-2-оксо-1,2-



дигидропиридин-3-карбоксилат (1 г, 4,31 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (1,63 г, 11,6 ммоль), диацетоксимид (1,53 г, 8,40 ммоль) и ДХМ (50 мл). Добавляли активированные молекулярные сита (1 г) с последующим добавлением пиридина (1,36 мл, 16,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Голубую суспензию фильтровали через Celite®, и промывали ДХМ, и концентрировали. Концентрат распределяли между ДХМ и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (25% EtOAc в ДХМ), получая метил 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,84 г, 60% выход).

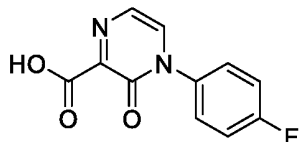
**[001149]** Стадия В: Метил 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (382,3 мг, 1,172 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и MeOH (5 мл). К этому добавляли раствор лития гидроксид гидрат (491,9 мг, 11,72 ммоль) в минимальном количестве воды ~1 мл. Через 2,5 ч., реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (5мл), и pH регулировали до 1 концентрированной HCl. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали 2н. HCl и сушили, получая 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (287,6 мг, 0,9215 ммоль, 78,61 % выход).

**[001150]** Следующее соединение также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 34.

Получение	Структура	Название
35		5-хлор-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

**[001151]** Получение 36

**[001152]** 4-(4-фторфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоновая кислота



**[001153]**

**[001154]** Стадия А: К перемешиваемой смеси из 4-фторбензоламина (41 г, 369,0 ммоль) в уксусной кислоте (211,2 мл, 3690 ммоль) и KCN (31,23 г, 479,7 ммоль) в воде (50 мл) при 0 °С

по каплям добавляли формальдегид (41,2 мл, 553,5 ммоль, 37% в воде). Темный раствор перемешивали при 0 °С в течение 15 минут и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл), экстрагировали EtOAc, промывали 1н. NaOH, водой, и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая сырой 2-(4-фторфениламино)ацетонитрил (52 г, 93%).

**[001155]** Стадия В: К перемешиваемой смеси из 2-(4-фторфениламино)ацетонитрила (52 г, 346 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (139 мл, 346 ммоль) медленно добавляли оксалилдихлорид (132 г, 1039 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 5,5 ч. Дихлорбензол удаляли с использованием вакуумной дистилляции (10 мм Hg при 75°C) и сырое вещество чистили на силикагеле (0-1% ацетонитрил в ДХМ), получая 3,5-дихлор-1-(4-фторфенил)пиразин-2(1H)-он (18 г, 20%).

**[001156]** Стадия С: 3,5-Дихлор-1-(4-фторфенил)пиразин-2(1H)-он (18 г, 69,5 ммоль) суспендировали в MeOH (280 мл) и медленно обрабатывали метоксидом натрия (23,8 мл, 104 ммоль) при 0 °С. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали HCl (17,4 мл, 34,7 ммоль, 2N Et<sub>2</sub>O раствор), и концентрировали. Остаток загружали в EtOAc (800 мл), промывали водным 0,5 н. HCl (600 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая 5-хлор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипиразин-2(1H)-он (16,1 г, 91%).

**[001157]** Стадия D: 5-Хлор-1-(4-фторфенил)-3-метоксипиразин-2(1H)-он (43 г, 169 ммоль) суспендировали в MeOH (2 L) и нагревали до 50°C, для растворения всех твердых веществ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,3 г, 169 ммоль) и 10% (сухое основание: приблизительно 50% воды) Pd/C (18,0 г, 8,44 ммоль) добавляли к смеси при комнатной температуре. Смесь перемешивали в атмосфере водорода. Через 4 ч., смесь фильтровали и концентрировали. Остаток загружали в ДХМ (1500 мл) и промывали водой (1000 мл) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая 1-(4-фторфенил)-3-метоксипиразин-2(1H)-он (22,7 г, 61%).

**[001158]** Стадия E: 1-(4-Фторфенил)-3-метоксипиразин-2(1H)-он (22,0 г, 100 ммоль) суспендировали в ДМФ (200 мл). Смесь охлаждали до 0 °С, и по каплям добавляли POCl<sub>3</sub> (22,9 мл, 250 ммоль). После добавления, смесь нагревали до 90 °С в течение 2 ч. и затем охлаждали до 0 °С. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора

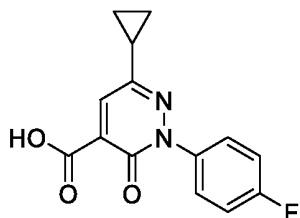
ацетата натрия (40 мл) и охлаждали до 0°C. После 20 мин., образовывался мелкий осадок. Твердое вещество удаляли фильтрованием и промывали небольшой порцией (50 мл) насыщенного раствора ацетата натрия с последующим добавлением ледяной воды (100 мл). Твердое вещество сушили в течение ночи получая 3-хлор-1-(4-фторфенил)пиразин-2(1H)-он (14,7 г).

**[001159]** Стадия F: 3-Хлор-1-(4-фторфенил)пиразин-2(1H)-он (17,9 г, 79,9 ммоль), цианид цинка (5,63 г, 47,9 ммоль), dppe (4,43 г, 7,99 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3,65 г, 3,99 ммоль) суспендировали в NMP (360 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (3000 мл), промывали 4:1:4 смеси из насыщенного NH<sub>4</sub>Cl:конц. NH<sub>4</sub>OH:воды и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-1% MeOH в ДХМ), получая 4-(4-фторфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбонитрил (10,76 г, 62%).

**[001160]** Стадия G: 4-(4-Фторфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбонитрил (10,50 г, 48,80 ммоль) растворяли в концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (104,0 мл, 1952 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно выливали в метанол (700 мл) при 0 °С. После завершения добавления, смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на 1500 мл льда. pH регулировали до 12, используя 5н. NaOH. pH затем регулировали до 2 2н. HCl, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с эфиром и фильтровали, получая 4-(4-фторфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиразин-2-карбоновую кислоту (9,2 г, 78%).

**[001161]** Получение 37

**[001162]** 6-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота



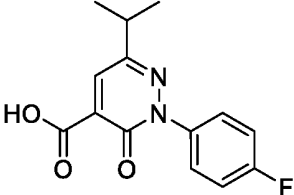
**[001163]**

**[001164]** Стадия A: В 2-циклопропил-2-оксоацетальдегид (0,424 мл, 5,10 ммоль) добавляли

смесь из 4-фторфенилгидразина гидрохлорида (0,829 г, 5,10 ммоль) в AcOH (4,25 мл, 5,10 ммоль) и воды (4,25 мл, 5,10 ммоль) при комнатной температуре при перемешивании в течение 20 минут. Смесь добавляли в холодную воду (200 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь фильтровали, и выделенные твердые вещества промывали водой (50 мл). Остаток чистили на силикагеле (1-10% EtOAc в ДХМ), получая (E)-2-циклопропил-2-(2-(4-фторфенил)гидразино)ацетальдегид (0,080 г, 0,388 ммоль, 7,61 % выход) в качестве минорного изомера.

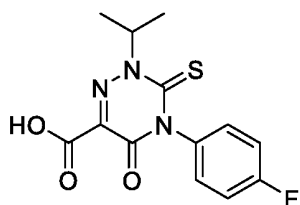
**[001165]** Стадия В: В раствор (E)-2-циклопропил-2-(2-(4-фторфенил)гидразино)ацетальдегида (0,080 г, 0,388 ммоль) в толуоле (3,88 мл) добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (0,0671 г, 0,466 ммоль), AcOH (0,00222 мл, 0,0388 ммоль) и пиперидин (0,00383 мл, 0,0388 ммоль). Через 1 час, смесь добавляли в воду (50 мл), и органические вещества экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (1-10% EtOAc в ДХМ), получая 6-циклопропил-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (0,025 г, 0,0912 ммоль, 23,5 % выход) в виде желто-коричневого твердого вещества.

**[001166]** Следующее соединение также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 37.

Получение	Структура	Название
38		2-(4-фторфенил)-6-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновая кислота

**[001167]** Получение 39

**[001168]** 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота



**[001169]**

**[001170]** Стадия A: Смесь из диэтил 2-оксомалоната (4,12 мл, 26,99 ммоль) и N-(4-

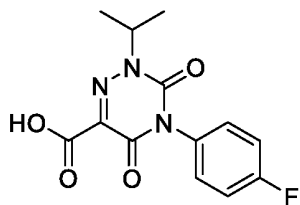
фторфенил)гидразинкарботиоамида (5,0 г, 26,99 ммоль) в этаноле (100 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердые вещества промывали холодным EtOH и сушили, получая этил 4-(4-фторфенил)-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилат (3,85 г, 48%) в виде желтого порошка.

[001171] Стадия В: В суспензию из этил 4-(4-фторфенил)-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (400 мг, 1,433 ммоль) и  $K_2CO_3$  (396 мг, 2,865 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-йодпропан (287 мкл, 2,86 ммоль). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 65 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 15 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-20% EtOAc в гексанах), получая этил 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилат (211 мг, 46% выход).

[001172] Стадия С: Серную кислоту (5 мл) осторожно добавляли к смеси из этил 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (211,1 мг, 0,657 ммоль) и воды (1 мл). Смесь ставала гомогенной через несколько минут. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, и затем осторожно добавляли на лед. Смесь насыщали твердым NaCl и экстрагировали EtOAc (3x40 мл). Объединенные EtOAc слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (195 мг, 100%).

[001173] Получение 40

[001174] 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота



[001175]

[001176] Стадия А: В раствор этил 4-(4-фторфенил)-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-

1,2,4-триазин-6-карбоксилата (3,85 г, 13,0 ммоль) в ДМФ (35 мл) и уксусной кислоты (14,2 мл, 248,0 ммоль) добавляли 30% водн.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (2 мл, 65,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь экстрагировали водой (200 мл) и EtOAc (120 мл). Водный слой промывали EtOAc (2 x 120 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), бикарбонатом натрия (3 x 100 мл), водой (100 мл), и насыщенным солевым раствором (200 мл). Органический слой затем сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая светло-желтое твердое вещество. Полученное твердое вещество растирали с эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали и чистили на силикагеле (0-40% EtOAc в гексанах), получая этил 4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилат (1,6 г, 45%).

**[001177]** Стадия В: В суспензию из этил 4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (800 мг, 2,87 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (792 мг, 5,73 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 2-йодпропан (573 мкл, 5,73 ммоль). Смесь нагревали в герметизированной пробирке при 65 °С в течение 1 ч. Охлажденную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (25 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 30 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-20% EtOAc в гексанах), получая этил 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилат (763 мг, 83%).

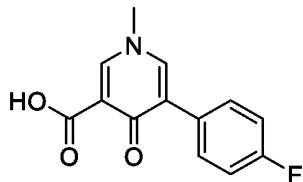
**[001178]** Стадия С: Серную кислоту (10 мл) осторожно добавляли к смеси из этил 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (763,7 мг, 2,377 ммоль) и воды (2 мл). Смесь ставала гомогенной через несколько минут. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, и осторожно добавляли на лед. Смесь насыщали твердым  $\text{NaCl}$  и экстрагировали EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (713 мг, 102%).

**[001179]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 40.

Получение	Структура	Название
41		4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота
42		4-(3,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота
43		2-этил-4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоновая кислота

[001180] Получение 41

[001181] 5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



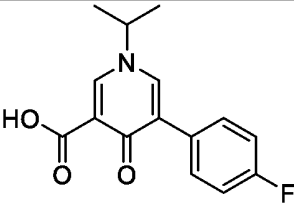
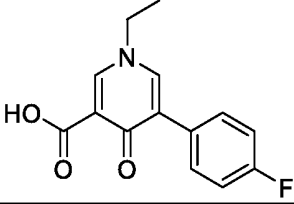
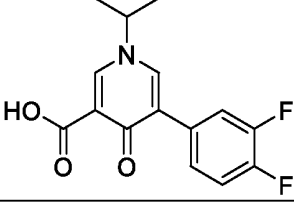
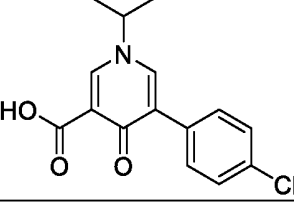
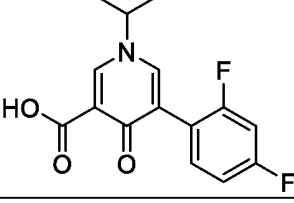
[001182]

[001183] Стадия А: Смесь из метил 5-бром-4-гидроксинокотината (100 мг, 0,431 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (211 мг, 0,646 ммоль) разбавляли ДМФ (2 мл), оставляли в атмосфере азота и нагревали до 75 °С в течение 10 мин. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли MeI (40,4 мкл, 0,646 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ/ИПС (3:1). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (1-10% метанол в ДХМ с 1% NH<sub>4</sub>OH), получая метил 5-бром-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (92 мг, 0,374 ммоль, 86,8 % выход).

[001184] Стадия В: Смесь из метил 5-бром-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилата (92 мг, 0,37 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (105 мг, 0,75 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 мг, 0,019 ммоль) разбавляли диоксаном (1 мл) с последующим добавлением

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (561 мкл, 1,1 ммоль, 2,0 М). Реакционную смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 90 °С в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться, и охлажденную смесь разбавляли водой и регулировали до рН 2, используя 1н. HCl. Смесь экстрагировали три раза ДХМ/ИПС (3/1). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт растирали с диэтиловым эфиром, получая 5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту.

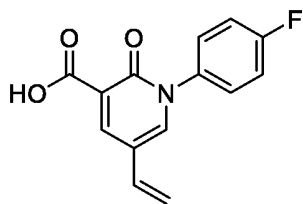
**[001185]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 41.

Получение	Структура	Название
42		5-(4-фторфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота
43		1-этил-5-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота
44		5-(3,4-дифторфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота
45		5-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота
46		5-(2,4-дифторфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

**[001186]** Получение 47



[001187] 1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



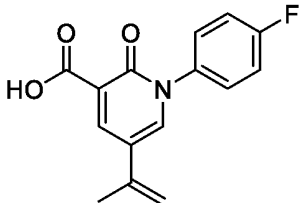
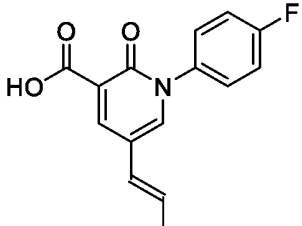
[001188]

[001189] Стадия А: В 125 мл емкость с крышкой, которая закручивается под давлением, метил 5-бром-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (0,400 г, 1,227 ммоль) растворяли в 10:1 толуол:вода (16 мл), и азот барботировали через данный раствор в течение 5 минут. Калия трифтор(винил)борат (0,6572 г, 4,906 ммоль), диацетоксипалладий (0,04131 г, 0,1840 ммоль), и  $K_3PO_4$  (0,7811 г, 3,680 ммоль) добавляли при барботировании азота через реакционную смесь в течение 1 минуты. Добавляли дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,1717 г, 0,3680 ммоль), и реакционную смесь барботировали азотом в течение 1 минуты, затем герметизировали и нагревали до 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (20% EtOAc в ДХМ), получая метил 1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат.

[001190] Стадия В: Метил 1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат растворяли в MeOH (50 мл) и воде (5 мл). Добавляли LiOH (500 мг), и реакционную смесь нагревали до 40 °С в течение 1,5 ч. MeOH удаляли с использованием роторного выпаривания и разбавляли водой (50 мл). Концентрированную HCl добавляли к pH 1. Полученный в результате осадок фильтровали и сушили, получая 1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (209,6 мг, 66% выход).

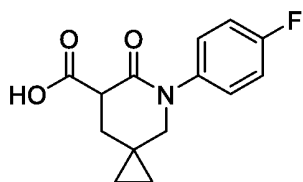
[001191] Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 47.

Получение	Структура	Название
-----------	-----------	----------

48		1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота
49		(E)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

[001192] Получение 50

[001193] 5-(4-фторфенил)-6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоновая кислота



[001194]

[001195] Стадия А: Раствор 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонитрила (541 мг, 5,57 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до 0 °С на ледяной бане, и добавляли метансульфонилхлорид (684 мкл, 8,36 ммоль), с последующим добавлением триэтиламина (1708 мкл, 12,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (10 мл), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая сырой (1-цианоциклопропил)метилметансульфонат (976 мг, 100% выход).

[001196] Стадия В: Диэтилмалонат (765 мкл, 5,01 ммоль) добавляли в раствор гидроксида натрия (243 мг, 6,08 ммоль) в ТГФ (25 мл) с последующим добавлением (1-цианоциклопропил)метилметансульфоната (976 мг, 5,57 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 дней. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между МТВЕ (50мл) и 2н. HCl (50 мл), промывали МТВЕ с 2н. HCl (25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество чистили на силикагеле (5-95% EtOAc в гексанах), получая

диэтил 2-((1-цианоциклопропил)метил)малонат (430 мг, 1,80 ммоль, 32,3 % выход).

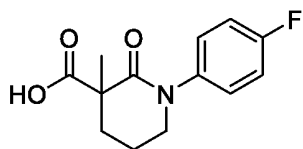
**[001197]** Стадия С: Диэтил 2-((1-цианоциклопропил)метил)малонат (275 мг, 1,15 ммоль) растворяли в EtOH (50 мл) в 250 мл смесительной колбе Пара. Добавляли PtO<sub>2</sub> (14 мг, 0,06 ммоль), и смесь выдерживали при 50 фунтах на квадратный дюйм H<sub>2</sub> в течение 48 часов. Дополнительный PtO<sub>2</sub> (14 мг, 0,06 ммоль) добавляли к смесительной колбе Пара, и реакцию смесь выдерживали при 50 фунтах на квадратный дюйм H<sub>2</sub> в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, твердые вещества промывали этанолом, и фильтрат концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-20% MeOH в EtOAc), получая этил 6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоксилат (98 мг, 43,2% выход).

**[001198]** Стадия D: Этил 6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоксилат (0,098 г, 0,4969 ммоль), цезия карбоната (0,4857 г, 1,491 ммоль) и хинолин-8-ол (0,02885 г, 0,1987 ммоль) суспендировали в ДМФ (2 мл) и продували аргоном в течение 5 минут. Добавляли меди (I) йодид (0,03785 г, 0,1987 ммоль) и 1-фтор-4-йодбензол (0,08595 мл, 0,7453 ммоль), и реакцию смесь нагревали до 100 °С в течение ночи в герметизированной пробирке в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой и EtOAc (3 x 25), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-100% EtOAc в ДХМ), получая этил 5-(4-фторфенил)-6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоксилат (40 мг, 0,1373 ммоль, 27,63 % выход).

**[001199]** Стадия E: Этил 5-(4-фторфенил)-6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоксилат (32,7 мг, 0,112 ммоль) растворяли в EtOH (25 мл), и добавляли лития гидроксид гидрат (9,42 мг, 0,224 ммоль) в виде твердого вещества. Добавляли воду (2 мл), и реакцию смесь нагревали до 35 °С. Через 1 час, добавляли дополнительный лития гидроксид гидрат (9,42 мг, 0,224 ммоль). Через дополнительный час, EtOH удаляли при пониженном давлении. Воду (25 мл) добавляли в остаток, и pH понижали до <2 добавлением концентрированной HCl. Мутную суспензию экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 5-(4-фторфенил)-6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоновую кислоту (23 мг, 0,0874 ммоль, 77,8 % выход) в виде белого твердого вещества.

**[001200]** Получение 51

**[001201]** 1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-карбоновая кислота



**[001202]**

**[001203]** Стадия А: Этил 2-оксопиперидин-3-карбоксилат (500 мг, 2,921 ммоль), цезия карбонат (2855 мг, 8,762 ммоль) и хинолин-8-ол (169,6 мг, 1,168 ммоль) суспендировали в ДМФ (6 мл) и продували аргоном в течение 5 минут. К данному раствору добавляли меди(I) йодид (222,5 мг, 1,168 ммоль) и 1-фтор-4-йодбензол (505,2 мкл, 4,381 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100 °С в течение ночи в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-100% EtOAc в ДХМ), получая этил 1-(4-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилат (468 мг, 1,76 ммоль, 60,4% выход).

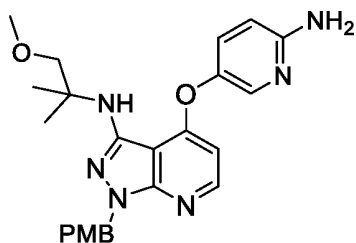
**[001204]** Стадия В: Этил 1-(4-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилат (468 мг, 1,76 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли цезия карбонат (2299 мг, 7,06 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли йодметан (659 мкл, 10,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительный йодметан (659 мкл, 10,6 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 35 °С в течение 5 ч. и затем при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл), фильтровали через Celite® и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-40% EtOAc в гексанах), получая этил 1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксилат (420 мг, 1,50 ммоль, 85,2 % выход) в виде прозрачного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

**[001205]** Стадия С: Этил 1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксилат (420 мг, 1,50 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл), и добавляли лития гидроксид гидрат (63,1 мг, 1,50 ммоль), с последующим добавлением воды (3 мл), и реакционную смесь нагревали до 35 °С. Через 2 ч., добавляли дополнительный лития гидроксид гидрат (63,1 мг, 1,50 ммоль), и реакционной смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (25 мл), и рН понижали до <2 добавлением концентрированной HCl. Мутную смесь экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали, получая 1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-карбоновую кислоту (390 мг, 1,55 ммоль, 103 % выход).

[001206] Получение 52

[001207] 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин



[001208]

[001209] Стадия А: 4-Хлор-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (11,6 г, 75,5 ммоль) растворяли в ДМФ (100 мл), и добавляли измельченный калия гидроксид (12,7 г, 227 ммоль), с последующим добавлением I<sub>2</sub> (34,5 г, 136 ммоль). Полученный в результате темный раствор перемешивали в атмосфере азота при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления водного 10% NaHSO<sub>3</sub> (75 мл). Суспензию дополнительно разбавляли путем добавления воды (100 мл) и фильтровали. Полученный в результате осадок промывали водой (3 x 30 мл), сушили, применяя азеотроп с толуолом (3 x 50 мл) и использованием роторного выпаривания, получая 4-хлор-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (21,0 г, 88%).

[001210] Стадия В: 4-Хлор-3-йод-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (21,0 г, 75,1 ммоль) растворяли в ДМФ (100 мл). Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,8 г, 150 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (12,3 мл, 90,2 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и фильтровали. Выделенные твердые вещества промывали водой (3 x 30 мл) и чистили на силикагеле (25% EtOAc в гексанах), получая 4-хлор-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин.

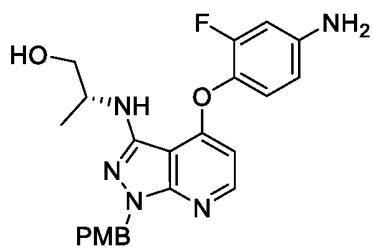
[001211] Стадия С: В смесь из 2-хлор-5-гидроксипиридина (1,69 г, 13,1 ммоль) и 4-хлор-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (2,61 г, 6,53 ммоль) в DMA (32 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,38 г, 19,6 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 120 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Полученное в результате твердое вещество фильтровали и чистили на силикагеле (25-100% EtOAc в гексанах), получая 4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (1,87 г, 3,80 ммоль, 58,1 % выход) в виде белого твердого вещества.

**[001212]** Стадия D: (2-Метокси-1,1-диметилэтил)амин (0,185 мл, 1,52 ммоль), 4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (0,250 г, 0,507 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,561 г, 4,06 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (0,0282 г, 0,254 ммоль) суспендировали в ДМСО (2,5 мл), и реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли меди(I) йодид (0,0483 г, 0,254 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 70 °С в атмосфере аргона в течение 66 ч. Охлажденную реакционную смесь добавляли в 50 мл воды и экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (10-100% EtOAc в гексанах), получая 4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (0,147 г, 0,276 ммоль, 54,5 % выход).

**[001213]** Стадия E: В раствор 4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (0,050 г, 0,11 ммоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (0,0066 г, 0,016 ммоль) с последующим добавлением три(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,0049 г, 0,0053 ммоль) и лития бис(триметилсилил)амида (0,040 мл, 0,21 ммоль). Раствор дегазировали, используя Ag в течение 10 мин. и нагревали до 80 °С в течение выходных. Охлажденную реакционную смесь выливали в воду (25 мл) и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (10-50% EtOAc в гексанах), получая 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (0,033 г, 0,037 ммоль, 34 % выход).

**[001214]** Получение 53

**[001215]** (R)-2-((4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ол

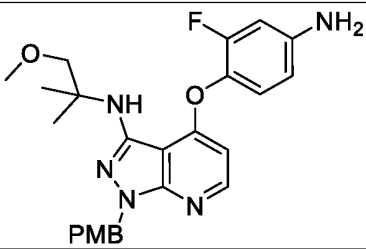
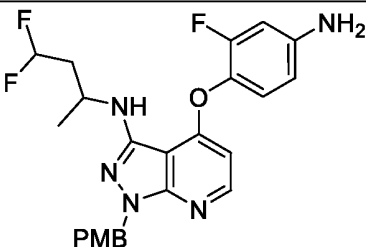
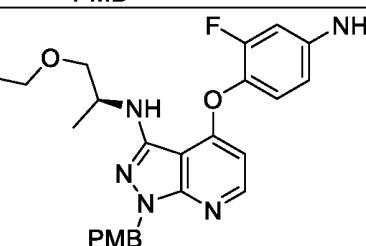


**[001216]**

**[001217]** 3-Фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)анилин (Получение 1; 1,0 г, 2,04 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,26 г, 16,3 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (113 мг, 1,02 ммоль) суспендировали в ДМСО (20 мл), и смесь дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли Cu(I)йодид (194 мг, 1,02 ммоль) и D-аланинол (476 мкл, 6,12 ммоль), и смесь нагревали до 60 °С в герметизированной пробирке в течение ночи. Смесь охлаждали и распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-3% MeOH в ДХМ), получая (R)-2-((4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ол (0,716 г, 80%) в виде светло-коричневой пены.

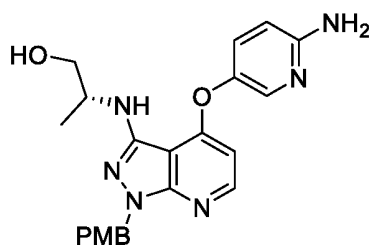
**[001218]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 53.

Получение	Структура	Название
54		(S)-2-((4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ол
55		(S)-4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин
56		(R)-4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин

57		4-(4-амино-2-фторфенокси)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин
58		4-(4-амино-2-фторфенокси)-N-(4,4-дифторбутан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин
59		(S)-4-(4-амино-2-фторфенокси)-N-(1-этоксипропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин

[001219] Получение 60

[001220] (R)-2-((4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ол



[001221]

[001222] Стадия А: D-Аланинол (0,142 мл, 1,83 ммоль), 4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (0,300 г, 0,609 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,673 г, 4,87 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (0,0338 г, 0,304 ммоль) суспендировали в ДМСО (6,09 мл, 0,609 ммоль), и затем данную смесь дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли меди(I) йодид (0,0483 г, 0,254 ммоль) и нагревали до 60 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь добавляли в 25 мл холодной воды при перемешивании, полученные в результате твердые вещества фильтровали и промывали 10 мл гексанов. Твердые вещества чистили на силикагеле (10-100% EtOAc в гексанах), получая (R)-2-((4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-



ил)амино)пропан-1-ол (0,155 г, 0,352 ммоль, 57,9 % выход) в виде прозрачного масла.

**[001223]** Стадия В: (R)-2-((4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ол (0,155 г, 0,352 ммоль) растворяли в ДМФ (3,52 мл, 0,352 ммоль), охлаждали до 0 °С и затем обрабатывали имидазолом (0,0360 г, 0,529 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилдиметилсилилхлорида (0,0797 г, 0,529 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая (R)-N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (0,218 г, 0,393 ммоль, 112 % выход) в виде прозрачного масла.

**[001224]** Стадия С: В смесь из трет-бутилкарбамата (0,277 г, 2,36 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,256 г, 0,787 ммоль), три(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,0360 г, 0,0393 ммоль), и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенила (0,0375 г, 0,0787 ммоль) добавляли раствор (R)-N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-4-((6-хлорпиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (0,218 г, 0,393 ммоль) в 1,4-диоксане (3,9 мл). Данную смесь дегазировали в течение 2 мин., используя Ag, и нагревали до 100 °С в течение 16 ч. в герметизированной пробирке. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (2x25 мл) и водой (25 мл), промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (10-50% EtOAc в гексанах), получая трет-бутил (R)-5-((3-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамат (0,147 г, 0,232 ммоль, 58,9 % выход) в виде белого твердого вещества.

**[001225]** Стадия D: В трет-бутил (R)-5-((3-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)карбамата (0,147 г, 0,232 ммоль) добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (9,26 мл, 0,232 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между ДХМ и 1н. NaOH, промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая (R)-2-((4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-

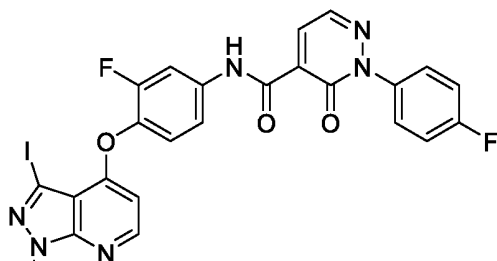
ил)амино)пропан-1-ол (0,091 г, 0,216 ммоль, 93,5 % выход).

**[001226]** Следующее соединение также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 60.

Получение	Структура	Название
61		4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(4,4-дифторбутан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин
62		(R)-4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин

**[001227]** Получение 63

**[001228]** N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



**[001229]** PMB

**[001230]** В 200 мл колбу добавляли 3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)анилин (5 г, 10,2 ммоль), 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновую кислоту (2,87 г, 12,2 ммоль), 3-(((этилимино)метил)амино)-N,N-диметилпропан-1-амин гидрохлорид (2,93 г, 15,3 ммоль), и 1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ол (2,07 г, 15,3 ммоль). ДМФ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и давали перемешиваться в течение 30 мин. Осадок фильтровали и промывали водой (100 мл)

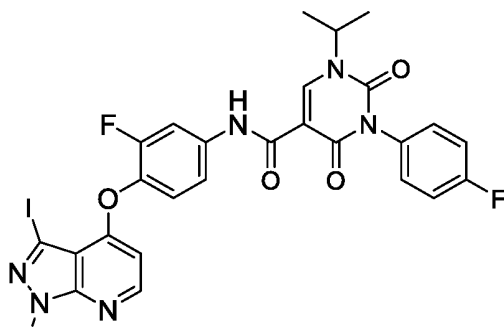
и гексанами (100 мл). Продукт растирали с MeOH и сушили, получая N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (6,68 г, 92%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

**[001231]** Следующее соединение также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 63.

Получение	Структура	Название
64		N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-6-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид

**[001232]** Получение 65

**[001233]** N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид



**[001234]** PMB

**[001235]** В перемешиваемый раствор 3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (500 мг, 1,71 ммоль) и NATU (0,887 г, 2,33 ммоль) в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (813 мкл, 4,67 ммоль) с последующим добавлением 3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)анилина (762 мг, 1,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл),

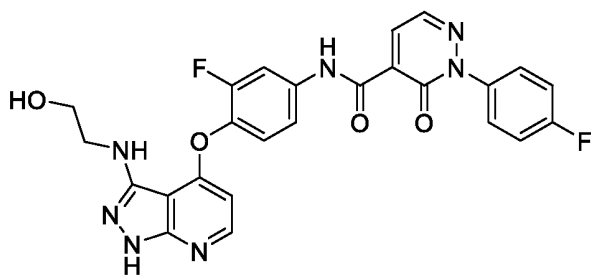
и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (30-100% EtOAc в гексанах), получая N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропириимидин-5-карбоксамид (1,13 г, 95%).

**[001236]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Получением 65.

Получение	Структура	Название
66		N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,5-диоксо-1-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид
67		N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид

### Пример 1

**[001237]** N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксиэтил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



[001238]

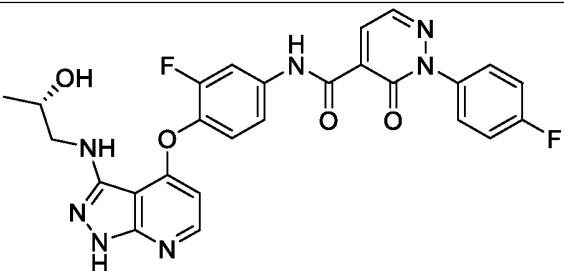
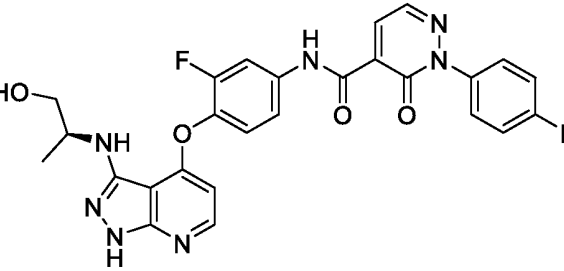
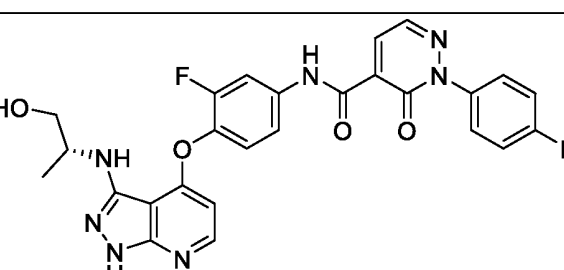
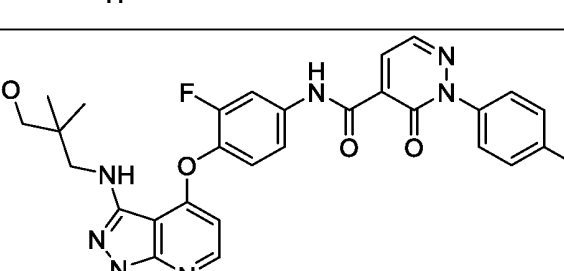
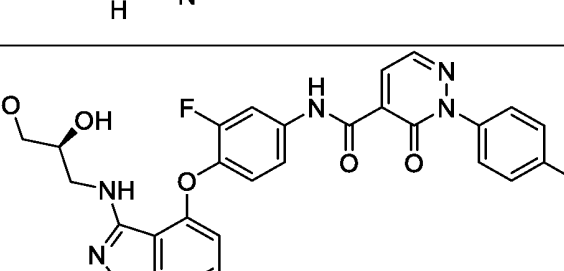
[001239] Стадия А: Этаноламин (0,0213 мл, 0,354 ммоль), N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Получение 63; 0,050 г, 0,0708 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,0489 г, 0,354 ммоль) и L-пролин (0,00407 г, 0,0354 ммоль) суспендировали в ДМСО (0,708 мл) и дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли меди(I) йодид (0,00674 г, 0,0354 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80 °С в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой (15 мл) и EtOAc (15 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, получая сырой N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксиэтил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[001240] Стадия В: В раствор сырого N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксиэтил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (0,0453 г, 0,0708 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли 4 мл ТФО, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 50 °С. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и повторно суспендировали в 2 мл раствора 60:40 ACN:воды с 2% ТФО. Продукт чистили с использованием C18 ВЕРХ (5-95% ACN в воде с 0,2% ТФО). Фракции, содержащие продукт, были свободными основаниями с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (2 X 15 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксиэтил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (0,0022 г, 0,00424 ммоль, 5,98 % выход) в виде почти белого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 520,1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,20 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,42 (м, 2H), 6,04

(д, 1H), 3,64 (т, 2H), 3,36 (т, 2H).

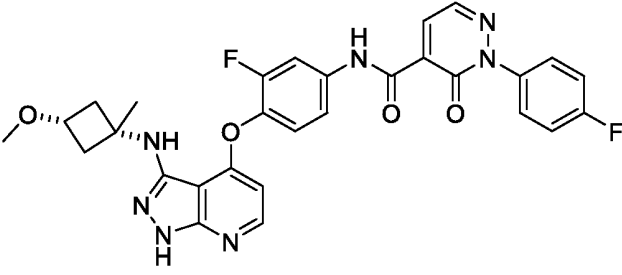
[001241] Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 1.

При мер №	Структура	Название	Мас- спектр (арси) m/z
2		N-(3-фтор-4-((3-((2-метоксиэтил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	534,1 (M+H)
3		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,1 (M+H)
4		N-(3-фтор-4-((3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,2 (M+H)
5		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	534,1 (M+H)

6		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	534,1 (M+H)
7		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	534,1 (M+H)
8		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	534,1 (M+H)
9		N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-2,2-диметилпропил)амино)-1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,2 (M+H)
10		(S)-N-(4-((3-((2,3-дигидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4- b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	550,1 (M+H)

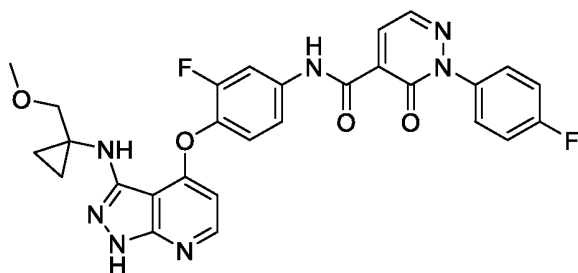
11		N-(4-((3-(циклобутиламино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	530,2 (M+H)
12		N-(4-((3,3-дифторциклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	566,2 (M+H)
13		(R)-N-(4-((3-((2,3-дигидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	550,2 (M+H)
14		N-(3-фтор-4-((3-(((1r,3r)-3-метоксициклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,2 (M+H)
15		N-(3-фтор-4-((3-(((1s,3s)-3-метоксициклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,2 (M+H)



16		N-(3-фтор-4-((3-(((1s,3s)-3-гидрокси-1-метилциклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,2 (M+H)
----	---	--	----------------

### Пример 17

**[001242]** N-(3-фтор-4-((3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



**[001243]**

**[001244]** 1-(Метоксиметил)циклопропан-1-амина гидрохлорид (0,087 г, 0,637 ммоль), N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Получение 63; 0,150 г, 0,212 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,235 г, 1,70 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (0,0118 г, 0,106 ммоль) суспендировали в ДМСО (2,12 мл, 0,212 ммоль), и реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли меди(I) йодид (0,0202 г, 0,106 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60 °С в атмосфере аргона в течение 22 ч. Смесь распределяли между водой и EtOAc, водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 X 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное в результате масло чистили на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ). Выделенный продукт суспендировали в 5 мл ДХМ и 10 мл ТФО, и перемешивали в течение 16 ч. при 50 °С. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в 2 мл раствора 60:40 ACN:воды с 2% ТФО. Продукт чистили с использованием C18 ВЕРХ (5-95% ACN в воде с 0,2% ТФО). Фракции, содержащие продукт, были свободными основаниями с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), и водную фазу экстрагировали ДХМ (2 X 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным

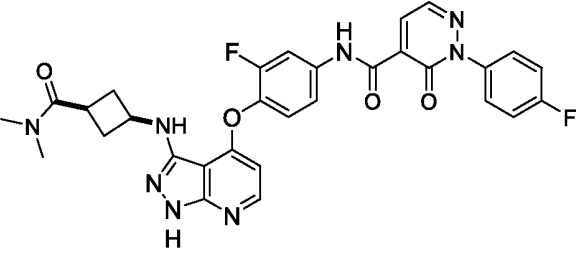
солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая N-(3-фтор-4-((3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (0,0221 г, 0,0395 ммоль, 18,6 % выход) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр:  $m/z = 560,2$  (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,23 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,02 (дд, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,03 (м, 1H), 5,72 (с, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 0,82 (м, 2H), 0,72 (м, 2H).

**[001245]** Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 17.

При мер №	Структура	Название	Мас-спектр (арсi) $m/z$
18		N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,2 (M+H)
19		N-(3-фтор-4-((3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,1 (M+H)
20		N-(3-фтор-4-((3-((1-(метоксиметил)циклопропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	588,2 (M+H)

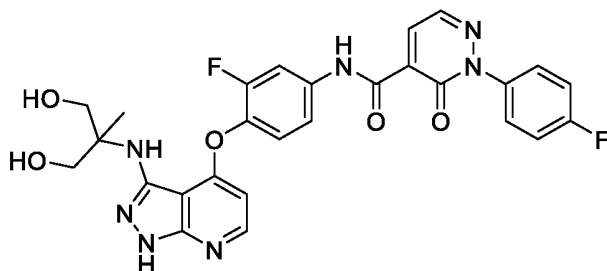
21		N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксиметил)циклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	574,2 (M+H)
22		N-(3-фтор-4-((3-((4-метокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	576,2 (M+H)
23		N-(3-фтор-4-((3-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,2 (M+H)
24		N-(4-((3-(((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	608,1 (M+H)
25		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,2 (M+H)

26		N-(4-((3-((1,3-диметоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	578,2 (M+H)
27		N-(4-((3-((4,4-дифторбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	568,2 (M+H)
28		N-(3-фтор-4-((3-((цис-2-(метоксиметил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	588,2 (M+H)
29		N-(3-фтор-4-((3-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,2 (M+H)
30		N-(3-фтор-4-((3-(((2-оксопиперидин-4-ил)метил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	587,2 (M+H)

31		N-(4-((3-((1s,3s)-3-(диметилкарбамоил)циклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	601,2 (M+H)
----	---	---	-------------

### Пример 32

**[001246]** N-(4-((3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



**[001247]**

**[001248]** 2-Амино-2-метил-1,3-пропандиол (0,0670 г, 0,637 ммоль), N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Получение 63; 0,150 г, 0,212 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,235 г, 1,70 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (0,0118 г, 0,106 ммоль) суспендировали в ДМСО (2,12 мл, 0,212 ммоль) и дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли меди(I) йодид (0,0202 г, 0,106 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60 °С в атмосфере аргона в течение 22 ч. В эту же смесь добавляли CuI 0,5 экв., пиррол-2-карбоновую кислоту (0,5 экв.) и 1 экв. 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола, и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, затем распределяли между водой и EtOAc. Водную фазу экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате масло чистили на силикагеле (30-100% EtOAc в гексанах). Выделенный продукт суспендировали в 2 мл ДХМ и 4 мл ТФО и перемешивали в течение 16 ч. при 50 °С. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток суспендировали в 5 мл ДХМ и 5 мл 1M LiOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь распределяли между насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и ДХМ (15 мл).

Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 X 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в 3 мл раствора 60:40 ACN:воды с 2% ТФО. Продукт чистили, используя С18 хроматографию (5-95% ACN в воде с 0,2% ТФО). Фракции, содержащие продукт, были свободными основаниями с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая N-(4-((3-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (0,0127 г, 0,0225 ммоль, 10,6 % выход) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 564,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,21 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,04 (дд, 1H), 5,24 (с, 1H), 4,87 (т, 2H), 3,65 (дд, 2H), 3,50 (дд, 2H), 1,32 (с, 3H).

[001249] Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 32.

При мер №	Структура	Название	Мас-спектр (арсі) m/z
33		N-(3-фтор-4-((3-((4-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,2 (M+H)
34		N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,1 (M+H)
35		N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	534,1 (M+H)
36		N-(3-фтор-4-((3-(((1r,3r)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,1 (M+H)
37		N-(3-фтор-4-((3-(((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,1 (M+H)

38		N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,2 (M+H)
39		N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-2,3-диметилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	576,2 (M+H)
40		N-(3-фтор-4-((3-((4-гидрокси-2-метилпентан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	576,2 (M+H)
41		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-6-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,2 (M+H)
42		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-6-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,2 (M+H)



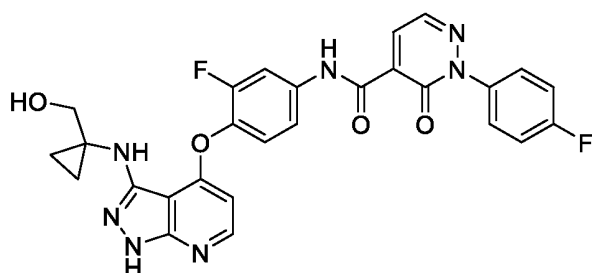
43		N-(3-фтор-4-((3-((4-гидрокси-1-метокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	592,2 (M+H)
44		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	588,1 (M+H)
45		N-(4-((3-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	550,2 (M+H)
46		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	554,1 (M+H)
47		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-3-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	578,2 (M+H)

48		N-(3-фтор-4-((3-((4-гидрокси-1-метоксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	578,2 (M+H)
49		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-4-метоксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	578,2 (M+H)
50		N-(4-((3-((2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	570,2 (M+H)
51		N-(4-((3-((4,4-дифтор-1-гидроксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	584,2 (M+H)
52		N-(3-фтор-4-((3-((4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	602,2 (M+H)
53		N-(3-фтор-4-((3-((1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	560,2 (M+H)

54		N-(3-фтор-4-((3-((1S,2R)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	588,2 (M+H)
55		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1R)-2-гидроксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,2 (M+H)
56		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1S)-2-гидроксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	548,1 (M+H)

### Пример 57

**[001250]** N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксиметил)циклопропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



**[001251]**

**[001252]** Стадия А: N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Получение 63; 150 мг, 0,212 ммоль), (1-аминоциклопропил)метанола гидрохлорид (26,2 мг, 0,212 ммоль), 1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (11,8 мг, 0,106 ммоль), и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 мг, 1,70 ммоль) суспендировали в ДМСО (2 мл), и азот барботировали через смесь в течение 5 мин. Добавляли меди(I) йодид (20,2 мг, 0,106 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 60 °С в

течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл), перемешивали в течение 10 мин., и затем фильтровали. Выделенные твердые вещества суспендировали в ДХМ/МеОН, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через Celite®, и фильтрат концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (10-100% EtOAc в гексанах), получая N-(3-фтор-4-((3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (75 мг, 0,113 ммоль, 53,1 % выход) в виде желтого твердого вещества.

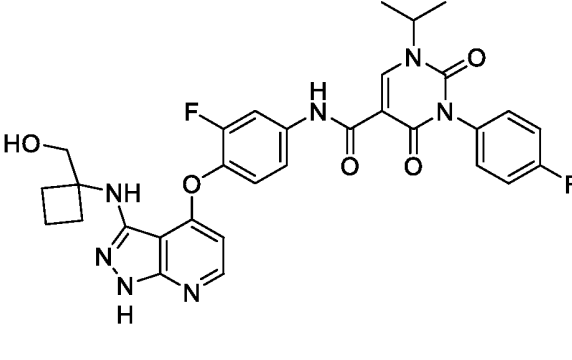
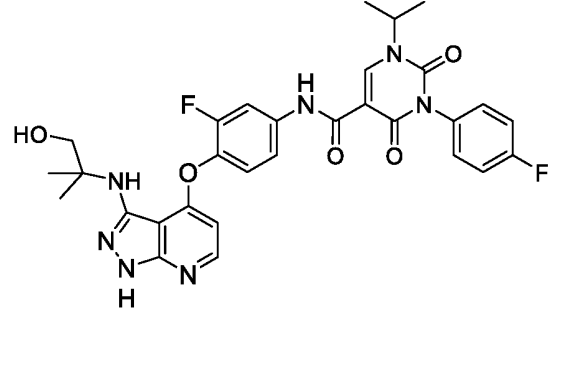
**[001253]** Стадия \_\_\_\_ В: N-(3-фтор-4-((3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (75 мг, 0,11 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл) и ТФО (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение ночи и затем концентрировали. Остаток растворяли в МеОН и добавляли избыток K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь перемешивали в течение 10 мин., затем распределяли между водой и ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0 до 10% МеОН в ДХМ), получая N-(3-фтор-4-((3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (33 мг, 0,060 ммоль, 54 % выход) в виде оранжевого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 546,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,22 (с, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,14 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,48 (т, 1H), 7,41 (м, 2H), 6,03 (м, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 0,75 (м, 4H).

**[001254]** Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 57.

Пример №	Структура	Название	Мас-спектр (арси) m/z
58		N-(3-фтор-4-((3-((цис-2-(гидроксиметил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	574,2 (M+H)

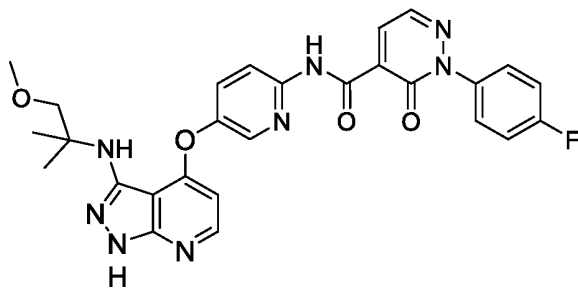
59		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксиметил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	574,2 (M+H)
60		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((2-гидрокси-1-фенилэтил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	596,2 (M+H)
61		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-2-(гидроксиметил)бутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	578,2 (M+H)
62		N-(3-фтор-4-((3-((2-гидрокси-1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	597,2 (M+H)
63		N-(3-фтор-4-((3-((2-гидрокси-1-(пиридин-4-ил)этил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	597,2 (M+H)

64		N-(3-фтор-4-((3-((2-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	604,2 (M+H)
65		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,5-диоксо-1-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид	583,2 (M+H)
66		N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид	601,2 (M+H)
67		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксибутан-2-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)
68		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксибутан-2-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)

69		N-(3-фтор-4-((3-((1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	618,2 (M+H)
70		N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)

### Пример 71

**[001255]** 2-(4-фторфенил)-N-(5-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



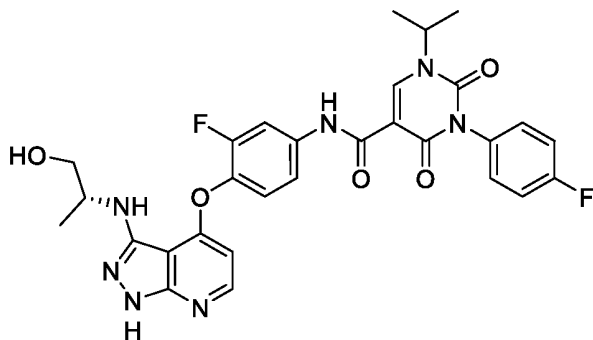
**[001256]**

**[001257]** В смесь из 4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-N-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амин (Получение 52; 0,033 г, 0,074 ммоль), 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты (0,034 г, 0,15 ммоль), EDCI (0,085 г, 0,44 ммоль) и HOBT (0,060 г, 0,44 ммоль) добавляли ДМФ (0,7 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, перемешивали в течение 30 мин. и затем фильтровали. Выделенные твердые вещества

промывали водой и гексанами. Твердые вещества растворяли в ТФО (2 мл) и нагревали до 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и чистили, используя С18 хроматографию (5-95% АСН в воде с 0,2% ТФО). Фракции, содержащие продукт, были свободными основаниями с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), и водную фазу экстрагировали ДХМ (2 X 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 2-(4-фторфенил)-N-(5-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (0,0020 г, 0,0037 ммоль, 5,0 % выход). Мас-спектр: m/z = 545,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,20 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 3H), 7,22 (м, 2H), 6,10 (д, 1H), 5,02 (br s, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,47 (с, 6H).

**[001258] Пример 72**

**[001259] (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид**



**[001260]**

**[001261] Стадия А:** N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Получение 65; 200 мг, 0,26 ммоль), D-аланинол (61 мкл, 0,785 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (289 мг, 2,09 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (0,0145 г, 0,131 ммоль) суспендировали в ДМСО (5 мл), и смесь дегазировали в течение 5 мин., используя Ag. Добавляли Cu(I) йодид, и смесь нагревали до 60 °С в герметизированной пробирке в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Охлажденную смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили над



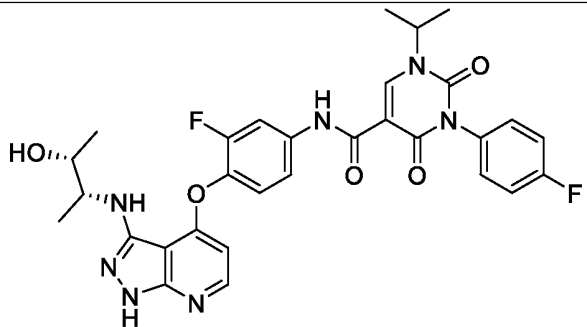
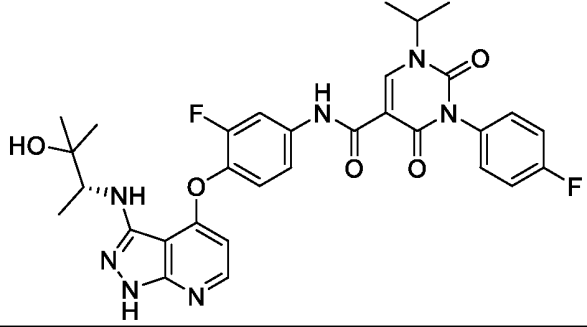
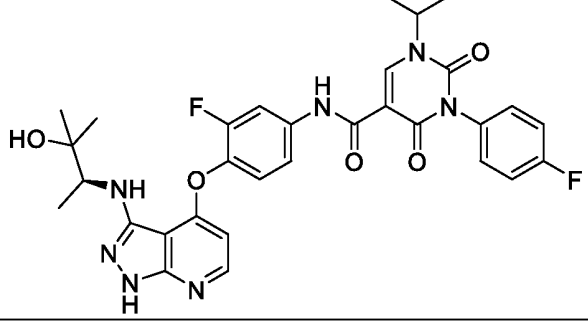
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ), получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (98 мг, 53%) в виде белого твердого вещества.

**[001262]** Стадия В: В раствор (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (98 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФО (4 мл). Смесь перемешивали при 35 °С в течение ночи. Смесь концентрировали и сушили в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/ДХМ, обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57 мг, 0,41 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-7,5% MeOH в ДХМ), получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (68 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 592,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,00 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,90 (дд, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,25 (с, 2H), 7,22 (д, 1H), 6,12 (д, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,83 (дд, 1H), 3,71 (дд, 1H), 1,51 (д, 6H), 1,34 (д, 3H).

**[001263]** Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 72.

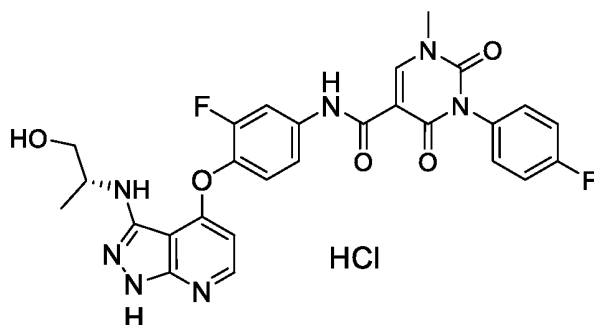
При мер №	Структура	Название	Мас-спектр
73		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)

74		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)(метил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)
75		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	592,2 (M+H)
76		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((2-гидроксипропил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	592,2 (M+H)
77		N-(3-фтор-4-((3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)
78		N-(3-фтор-4-((3-(((2R,3S)-3-гидроксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)

79		N-(3-фтор-4-((3-((2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)
80		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	620,2 (M+H)
81		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	620,2 (M+H)

### Пример 82

**[001264]** (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид



**[001265]**

**[001266]** Стадия А: В перемешиваемый раствор 3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-

1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (66,4 мг, 0,251 ммоль) и НАТУ (0,1304 г, 0,3429 ммоль) в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (119 мкл, 0,686 ммоль) с последующим добавлением (R)-2-((4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ола (Получение 53; 100 мг, 0,229 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ), получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (123 мг, 79%).

**[001267]** Стадия В: В раствор (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (123,0 мг, 0,180 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФО (2 мл). Смесь перемешивали при 35 °С в течение 7 часов, и затем охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в MeOH/ДХМ, обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (74,6 мг, 0,540 ммоль) и перемешивали в течение 5,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, и остаток чистили на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ). Очищенное соединение растворяли в ДХМ (5 мл), обрабатывали 4н. HCl/диоксанами (0,5 мл), концентрировали и сушили в вакууме, получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид (20,3 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 564,2 (M+H-HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,05 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,36-7,22 (м, 6H), 6,22 (д, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 1,35 (д, 3H).

**[001268]** Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 82.

При мер №	Структура	Название	Мас-спектр
-----------	-----------	----------	------------

83		(R)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	578,2 (M+H)
84		(R)-1-(циклопропилметил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	604,2 (M+H)
85		(R)-4-этокси-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	577,2 (M+H)
86		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид	532,2 (M+H)
87		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид	518,2 (M+H)

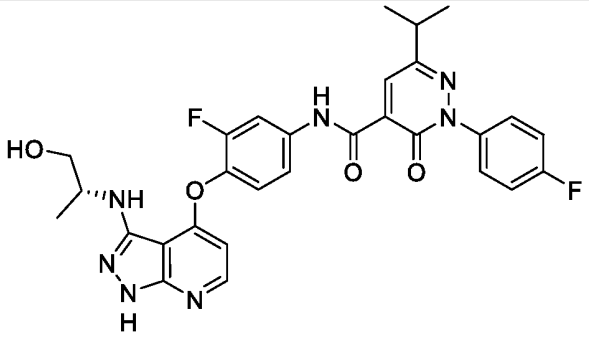
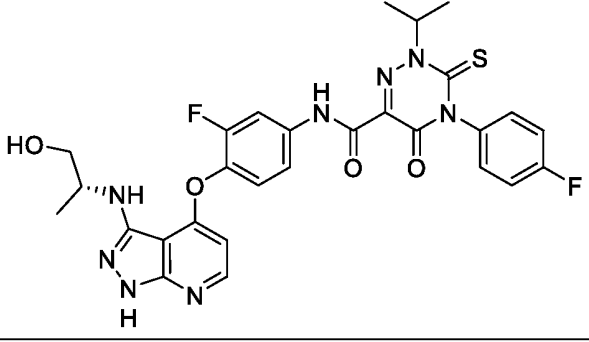
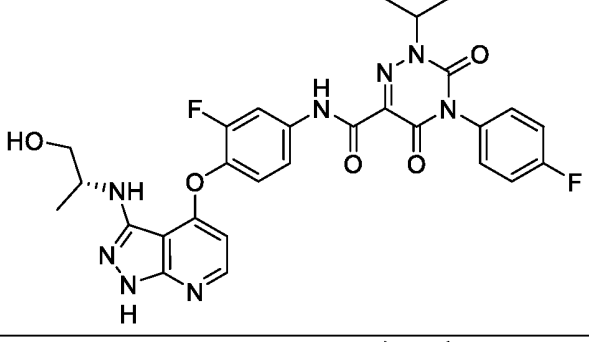
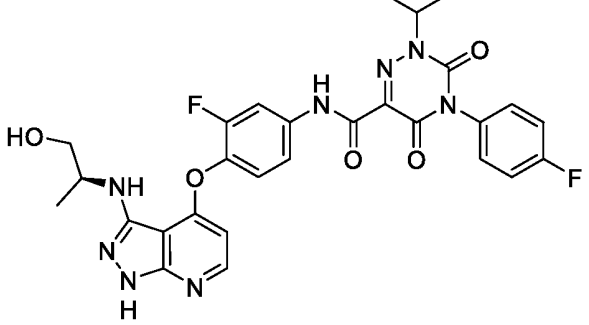
88		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид	536,2 (M+H)
89		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(1-метилазетидин-3-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	619,2 (M+H)
90		(R)-3-циклопентил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	566,2 (M+H)
91		(R)-1-циклобутил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	604,2 (M+H)

92		(R)-3-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	610,2 (M+H)
93		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	578,2 (M+H)
94		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1-(пентан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	620,2 (M+H)
95		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1,3-диизопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	540,2 (M+H)

96		(R)-3-циклогексил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	580,3 (M+H)
97		(R)-3-(4-хлорфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	608,2 (M+H)
98		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	592,2 (M+H)
99		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	582,2 (M+H)
100		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)



101		N-(3-фтор-4-((3-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксопиперидин-3-карбоксамид	537,3 (M+H)
102		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)
103		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)
104		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-3-оксо-3,4-дигидропиридин-2-карбоксамид	534,2 (M+H)
105		(R)-6-циклопропил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	574,2 (M+H)

106		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-6-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	576,2 (M+H)
107		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-5-оксо-3-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	609,2 (M+H)
108		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	593,2 (M+H)
109		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i> ]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	593,2 (M+H)

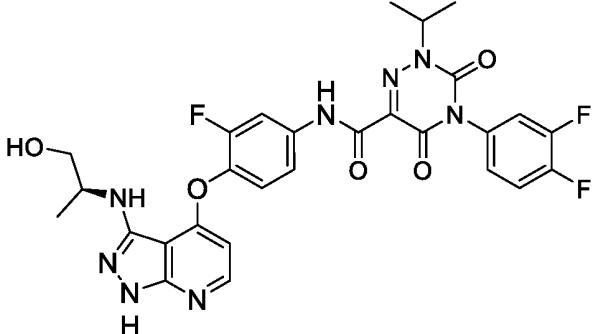
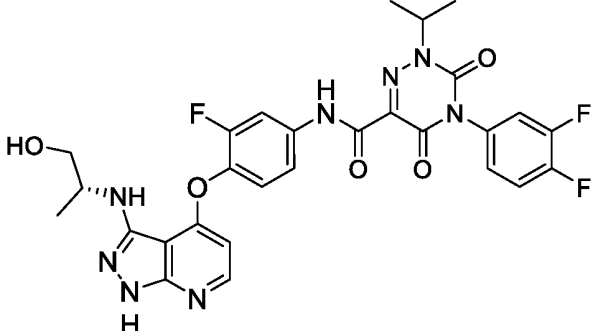
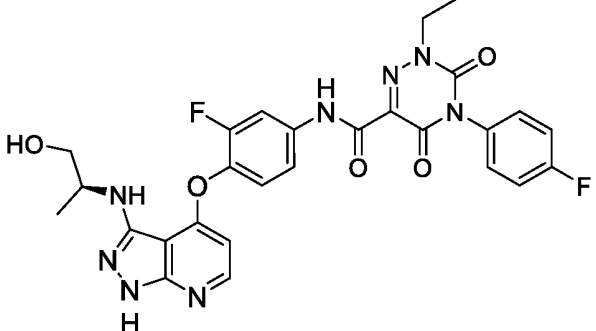
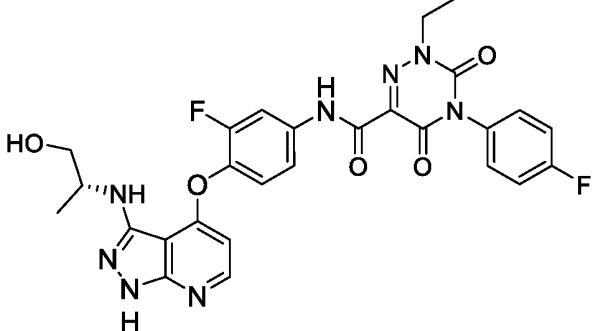
110		(R)-1-циклопропил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	590,2 (M+H)
111		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(5-фторпиридин-2-ил)-2,5-диоксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид	602,2 (M+H)
112		(R)-5-(4-фторфенил)-N-(5-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	530,2 (M+H)
113		(R)-1-(4-фторфенил)-N-(5-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	530,2 (M+H)
114		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	575,2 (M+H)

115		(R)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	561,2 (M+H)
116		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)
117		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)
118		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)
119		(R)-5-циклопропил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	573,2 (M+H)

120		(R)-1-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	565,1 (M+H)
121		(R)-5-бром-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	611,1, 613,1 (M+H)
122		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(3-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	547,2 (M+H)
123		(R)-5-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	593,2 (M+H)
124		(R)-5-(4-хлорфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	591,2 (M+H)

125		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	575,2 (M+H)
126		(S)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	561,2 (M+H)
127		(R)-5-(2,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	593,2 (M+H)
128		(R)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	596,2 (M+H)
129		(R)-5-хлор-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	567,2 (M+H)

130		(S)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	578,2 (M+H)
131		(S)-3-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	610,2 (M+H)
132		(S)-4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	597,2 (M+H)
133		(R)-4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	597,2 (M+H)

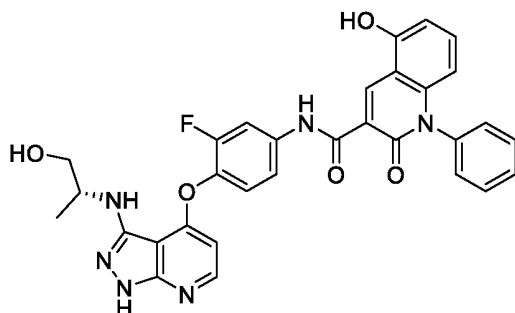
134		(S)-4-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	611,2 (M+H)
135		(R)-4-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	611,2 (M+H)
136		(S)-2-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	579,2 (M+H)
137		(R)-2-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	579,2 (M+H)



138		(S)-3-(3,4-дифторфенил)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	596,2 (M+H)
139		(S)-1-циклопропил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	590,2 (M+H)
140		N-(3-фтор-4-((3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-(4-фторфенил)-6-оксо-5-азаспиро[2,5]октан-7-карбоксамид	563,2 (M+H)
141		N-(3-фтор-4-((3-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-карбоксамид	551,2 (M+H)

### Пример 142

**[001269]** (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид



[001270]

[001271] Стадия А: N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2,5-диоксо-1-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамид

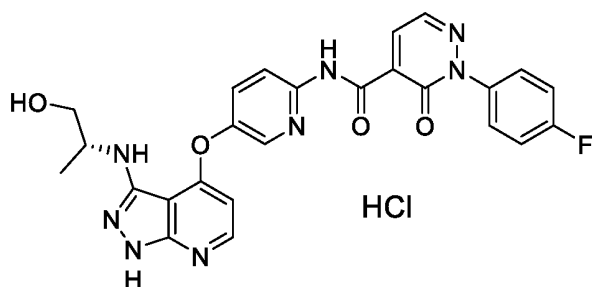
(Получение 66; 400 мг, 0,53 ммоль), D-аланинол (124 мкл, 1,59 ммоль),  $K_2CO_3$  (585 мг, 4,24 ммоль) и пиррол-2-карбоновую кислоту (0,0294 г, 0,265 ммоль) суспендировали в ДМСО (5 мл), и смесь дегазировали в течение 5 мин., используя Ar. Добавляли Cu(I) йодид, и смесь нагревали до 60 °С в герметизированной пробирке в течение ночи. Охлажденную смесь распределяли между водой (30 мл) и EtOAc (30 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (5 x 20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле, получая 2 продукта. Вещество с более низким Rf было выделено, получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (41 мг, 11%).

[001272] Стадия В: (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (41 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), и добавляли ТФО (1 мл), и реакционную смесь нагревали до 35 °С в течение 4 ч. Охлажденную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ и опять концентрировали. Остаток растворяли в MeOH с небольшим количеством ДХМ для способствования растворимости, и добавляли  $K_2CO_3$  (20 мг). После перемешивания в течение 2 ч., реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-12% MeOH в ДХМ), получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-5-гидрокси-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид (11,2 мг, 33%). Мас-спектр:  $m/z$  = 581,2 (M+H).  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ )  $\delta$  12,23 (с, 1H), 9,58 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,71-7,57 (м, 3H), 7,40 (ддд, 1H), 7,35-7,29 (м, 6H), 7,23 (т, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,14 (д, 1H), 6,09 (дд,

1H), 3,93 (м, 1H), 3,70 (д, 2H), 1,34 (д, 3H).

### Пример 143

**[001273]** (R)-2-(4-фторфенил)-N-(5-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид  
гидрохлорид

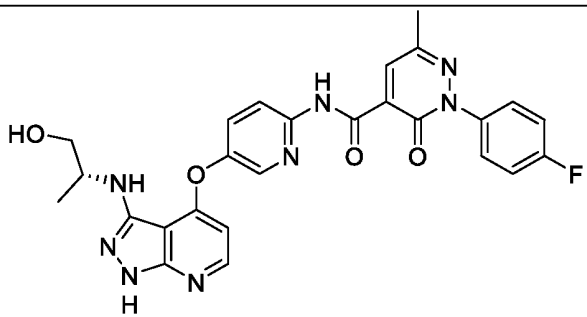
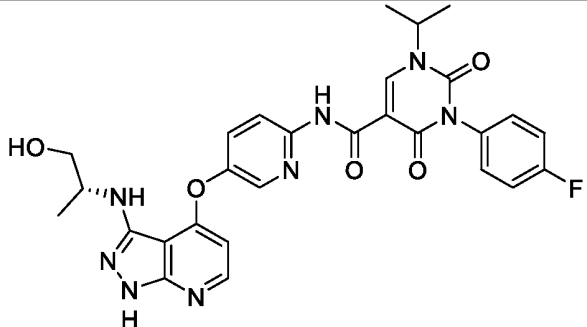


**[001274]**

**[001275]** В смесь из (R)-2-((4-((6-аминопиридин-3-ил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ола (Получение 60; 0,030 г, 0,071 ммоль), 2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоновой кислоты (0,033 г, 0,14 ммоль), EDCI (0,082 г, 0,43 ммоль) и HOBT (0,058 г, 0,43 ммоль) добавляли ДМФ (0,7 мл). Реакционной смеси давали перемешиваться в течение 4 часов и затем добавляли в 50 мл воды при перемешивании. Полученные в результате твердые вещества фильтровали, и промывали водой (15 мл) и гексанами (15 мл), и чистили, используя C18 хроматографию (5-95% ACN в воде с 0,2% ТФО). Очищенное вещество растворяли в ТФО (2 мл) и нагревали до 50 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между ДХМ и 1M LiOH. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили, используя C18 хроматографию (5-95% ACN в воде с 0,2% ТФО). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме и затем обрабатывали 4н. HCl в диоксанах. Небольшое количество метанола (5 мл) добавляли, чтобы убедиться, что все перешло в раствор. Смесь концентрировали в вакууме. Выделенные твердые вещества сушили в течение ночи с получением (R)-2-(4-фторфенил)-N-(5-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид гидрохлорида (0,0054 г, 0,0092 ммоль, 13% выход) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр:  $m/z = 517,2$  (M+H-HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,13 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,40 (д, 1H), 8,34 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,69

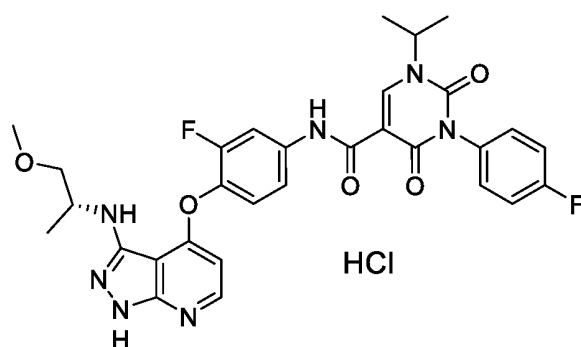
(м, 2H), 7,41 (м, 2H), 6,13 (д, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 3H), 1,22 (д, 3H).

**[001276]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Примером 143.

При мер №	Структура	Название	Мас-спектр
144		(R)-2-(4-фторфенил)-N-(5-((3-(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-6-метил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	531,2 (M+H)
145		(R)-3-(4-фторфенил)-N-(5-((3-(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	575,2 (M+H)

### Пример 146

**[001277]** (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид



**[001278]**

**[001279]** Стадия А: 3-(4-Фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновую кислоту (Получение 7; 11,3 г, 38,5 ммоль) растворяли в ДМФ (150 мл), и

добавляли 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфат(V) (14,7 г, 38,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин., и затем к смеси добавляли триэтиламин (13,4 мл, 96,3 ммоль). (R)-4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-амин (14,5 г, 32,1 ммоль), растворенный в ДМФ (50 мл), добавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между 80% насыщенным соевым раствором и МТВЕ. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, во время чего образовывались твердые вещества. Концентрированный раствор фильтровали, получая чистый продукт. Фильтрат чистили на силикагеле (40-80% EtOAc в гексанах), получая дополнительный продукт. Объединенные серии давали (R)-N-(3-фтор-4-((1-(4-метоксибензил)-3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (22,3 г, 30,7 ммоль, 95,7 % выход).

**[001280]** Стадия В: (R)-N-(3-фтор-4-((1-(4-метоксибензил)-3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (22,3 г, 30,7 ммоль) растворяли в ТФО (40 мл) и нагревали до 50 °С. Через 4 ч., добавляли дополнительную ТФО (10 мл). Через 8 ч., реакционную смесь охлаждали и осторожно выливали в МТВЕ (150 мл) с интенсивным перемешиванием. Твердые вещества растворяли в EtOAc и промывали с насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (70-100% EtOAc в гексанах), получая твердое вещество. Твердое вещество растворяли в ДХМ (100 мл), и добавляли 5М HCl в ИПС (1,5 экв.). Раствор добавляли медленно в 700 мл Et<sub>2</sub>O с перемешиванием. Смесь перемешивали в течение 10 мин., затем фильтровали, и твердые вещества промывали Et<sub>2</sub>O. Выделенные твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу, получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид гидрохлорид (13,9 г, 21,6 ммоль, 70,5 % выход) в виде ярко-желтого твердого вещества. Мас-спектр:  $m/z = 606,2$  (M+H-HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 11,07 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,36 (м, 2H), 6,11 (дд, 1H), 4,78 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,39 (дд, 1H), 1,43 (д, 6H), 1,23 (д, 3H).

[001281] Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Примером 146.

При мер №	Структура	Название	Мас- спектр
147		(S)-3-циклопентил-N-(3-фтор-4-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	580,3 (M+H)
148		(S)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	592,2 (M+H)
149		(S)-N-(3-фтор-4-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	578,2 (M+H)
150		(S)-1-(циклопропилметил)-N-(3-фтор-4-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	618,2 (M+H)

151		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	561,2 (M+H)
152		(S)-1-циклобутил-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	618,2 (M+H)
153		(S)-3-(3,4-дифторфенил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	624,2 (M+H)
154		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)
155		N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	620,2 (M+H)

156		N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	621,2 (M+H)
157		1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	606,2 (M+H)
158		N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-метил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	592,2 (M+H)
159		N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	622,2 (M+H)
160		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	561,2 (M+H)



161		(R)-1-циклобутил-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	618,3 (M+H)
162		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	607,2 (M+H)
163		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-4-(4-фторфенил)-2-изопропил-3,5-диоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1,2,4-триазин-6-карбоксамид	607,2 (M+H)
164		N-(4-((3-((4,4-дифторбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	626,2 (M+H)
165		N-(4-((3-((4,4-дифторбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	581,2 (M+H)

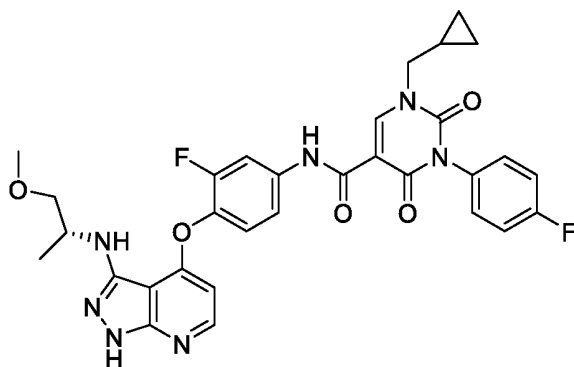
166		N-(4-((3-((4,4-дифторбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-6-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	610,2 (M+H)
167		N-(5-((3-((4,4-дифторбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид	564,2 (M+H)
168		N-(5-((3-((4,4-дифторбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	564,2 (M+H)
169		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	561,2 (M+H)
170		N-(3-фтор-4-((3-((1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	575,2 (M+H)

171		(S)-3-(3,4-дифторфенил)-N-(4-((3-((1-этоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	638,3 (M+H)
172		(S)-N-(4-((3-((1-этоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-1-(4-фторфенил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-карбоксамид	575,2 (M+H)
173		(S)-N-(4-((3-((1-этоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	562,2 (M+H)
174		(R)-5-(4-фторфенил)-1-изопропил-N-(5-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиримидин-3-карбоксамид	572,2 (M+H)
175		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-6-изопропил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	590,2 (M+H)

176		(R)-2-(4-фторфенил)-6-изопропил-N-(5-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	573,2 (M+H)
177		(R)-5-циклопропил-1-(4-фторфенил)-N-(5-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	570,3 (M+H)
178		(R)-1-(4-фторфенил)-N-(5-((3-(1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)пиридин-2-ил)-5-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	544,2 (M+H)

### Пример 179

**[001282]** (R)-1-(циклопропилметил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид



**[001283]**

**[001284]** В смесь из 1-(циклопропилметил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоновой кислоты (Получение 10; 0,0438 г, 0,144 ммоль), (R)-4-

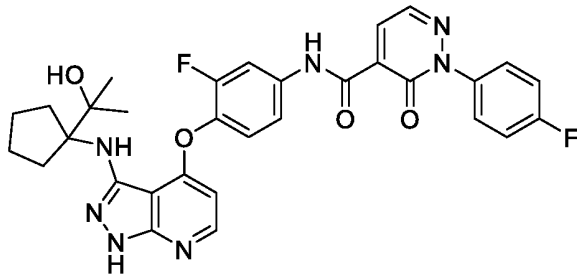
(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-амина (0,050 г, 0,111 ммоль), EDCI (0,0637 г, 0,332 ммоль) и HOBT (0,0449 г, 0,332 ммоль) добавляли ДМФ (1,1 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь добавляли в 30 мл холодной воды при перемешивании. Полученные в результате твердые вещества фильтровали и промывали водой (15 мл) и гексанами (5 мл). Выделенные твердые вещества суспендировали в 5 мл ДХМ, обрабатывали 5 мл ТФО и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. при 50 °С. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и ДХМ. Органический слой промывали водой и затем насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (5-50% EtOAc в ДХМ), получая (R)-1-(циклопропилметил)-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (54 мг, 71%). Мас-спектр: m/z = 618,2 (M+N). <sup>1</sup>H ЯМР (d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,19 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,00 (дд, 1H), 7,53 (ддд, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,36 (м, 2H), 6,02 (дд, 1H), 5,09 (д, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,86 (д, 2H), 3,50 (дд, 1H), 3,37 (дд, 1H), 3,27 (с, 3H), 1,22 (д, 3H), 0,57 (м, 2H), 0,44 (м, 2H).

**[001285]** Следующие соединения также получали, используя процедуру в соответствии с Примером 179.

При мер №	Структура	Название	Мас- спектр
180		(R)-1-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	592,2 (M+N)
181		(R)-4-этокси-N-(3-фтор-4-((3-((1-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-карбоксамид	591,2 (M+N)

## Пример 182

**[001286]** N-(3-фтор-4-((3-((1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид



**[001287]**

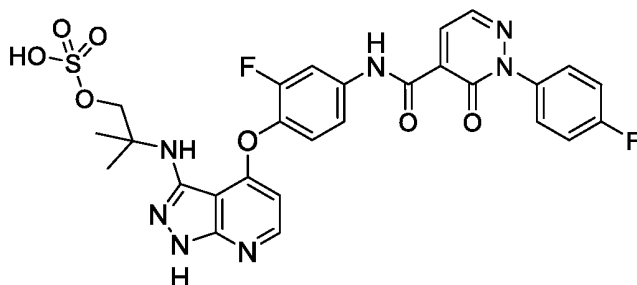
**[001288]** Стадия А: N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Получение 63; 75 мг, 0,11 ммоль), метил 1-аминоциклопентан-1-карбоксилата гидрохлорид (57 мг, 0,32 ммоль), 1H-пиррол-2-карбоновую кислоту (5,9 мг, 0,053 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 мг, 0,85 ммоль) суспендировали в ДМСО (1 мл), и азот барботировали в течение 5 мин. Добавляли меди(I) йодид (10 мг, 0,053 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (10 мл), перемешивали в течение 10 мин. и фильтровали. Фильтрат промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через Celite® и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-10% MeOH в ДХМ), получая метил 1-((4-(2-фтор-4-(2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидо)фенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)циклопентане-1-карбоксилат (25 мг, 0,035 ммоль, 33 % выход).

**[001289]** Стадия В: Метил 1-((4-(2-фтор-4-(2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидо)фенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)циклопентане-1-карбоксилат (25 мг, 0,035 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли метилмагния бромид (99 мкл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь распределяли между насыщенным NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc, и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая N-(3-фтор-4-((3-((1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопентил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (17 мг, 0,024 ммоль, 68 % выход).

**[001290]** Стадия С: N-(3-фтор-4-((3-((1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (17 мг, 0,024 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), и добавляли ТФО (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 37 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между ДХМ и 1н. NaOH. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (1-15% MeOH в ДХМ), получая N-(3-фтор-4-((3-((1-(2-гидроксипропан-2-ил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (9,4 мг, 0,016 ммоль, 66 % выход) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 602,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,85 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,97 (дд, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,42 (ддд, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 6,10 (дд, 1H), 5,02 (с, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,16 (м, 2H), 1,85 (м, 4H), 1,55 (с, 6H).

**[001291] Пример 183**

**[001292]** 2-((4-(2-фтор-4-(2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидо)фенокси)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)-2-метилпропил гидросульфат



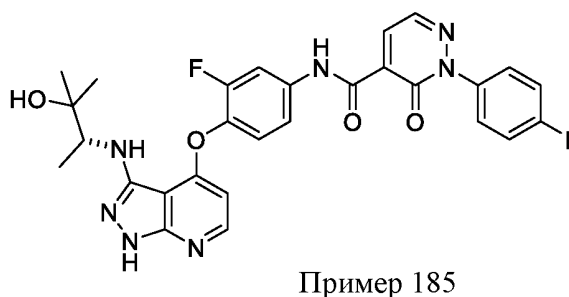
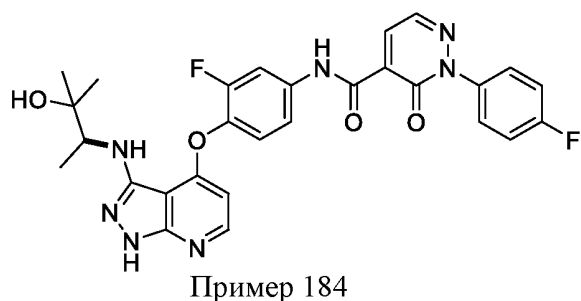
**[001293]**

**[001294]** N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Пример 3; 50 мг, 0,0913 ммоль) суспендировали в ДМФ (1 мл) и нагревали до 50 °С. Добавляли хлорсульфовую кислоту (9 мкл, 0,14 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т., добавляли МТВЕ (2 мл), и реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь декантировали, и масло, которое осталось, обрабатывали водой (2 мл) при интенсивном перемешивании. Полученные в результате твердые вещества фильтровали и сушили, получая 2-((4-(2-фтор-4-(2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамидо)фенокси)-

1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)-2-метилпропила гидросульфат (44 мг, 0,0701 ммоль, 76,8 % выход) в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр:  $m/z = 548,2$  ( $M+H-SO_3$ ).  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  12,38 (br s, 1H), 11,70 (с, 1H), 8,37 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,03 (дд, 1h), 7,69 (м, 2H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,41 (м, 2H), 6,08 (д, 1H), 3,86 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

### Примеры 184 и 185

**[001295]** (S)-N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Пример 184) и (R)-N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид (Пример 185)



**[001296]** N-(3-фтор-4-((3-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид чистили с использованием SFC на колонке Chiral Tech IA (5-70% MeOH:ИПС:DIIEA 80:20:0,1), каждый получая чистый энантиомер. Абсолютная конфигурация не является известной. Пик 1: Мас-спектр:  $m/z = 562,1$  ( $M+H$ ). Пик 2: Мас-спектр:  $m/z = 562,1$  ( $M+H$ ).

**[001297]** Следующую процедуру в Примере 184, следующие отдельные энантиомеры, полученные в качестве рацематов, как описываются выше, были выделены из их рацемических смесей.

Пример №	Структура	Название	Мас-спектр
186		N-(3-фтор-4-((3-(((1S,2R)-2-(гидроксиметил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-	574,2 (M+H)

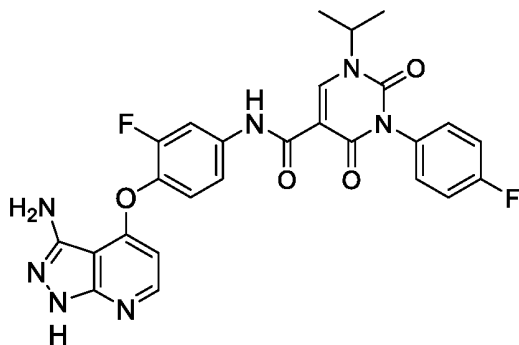


187		карбоксамид N-(3-фтор-4-((3-(((1R,2S)-2-(гидроксиметил)циклопентил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	574,2 (M+H)
188		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((4-гидрокси-1-метокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	592,2 (M+H)
189		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((4-гидрокси-1-метокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	592,2 (M+H)
190		(S)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	564,2 (M+H)
191		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбоксамид	564,1 (M+H)
192		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидрокси-4-метоксибутан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-	578,2 (M+H)

193		карбоксамид (S)-N-(3-фтор-4-((3-((1- гидрокси-4-метоксибутан- 2-ил)амино)-1H- пиразоло[3,4-b]пиридин-4- ил)окси)фенил)-2-(4- фторфенил)-3-оксо-2,3- дигидропиридазин-4- карбоксамид	578,2 (M+H)
194		(R)-N-(4-((3-((4,4-дифтор-1- гидроксибутан-2- ил)амино)-1H- пиразоло[3,4-b]пиридин-4- ил)окси)-3-фторфенил)-2- (4-фторфенил)-3-оксо-2,3- дигидропиридазин-4- карбоксамид	584,2 (M+H)
195		(S)-N-(4-((3-((4,4-дифтор-1- гидроксибутан-2- ил)амино)-1H- пиразоло[3,4-b]пиридин-4- ил)окси)-3-фторфенил)-2- (4-фторфенил)-3-оксо-2,3- дигидропиридазин-4- карбоксамид	584,2 (M+H)

### Пример 196

**[001298]** N-(4-((3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид



**[001299]**

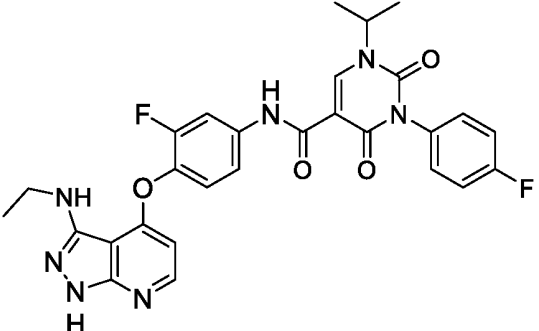
**[001300]** Стадия A: Суспензию из N-(3-фтор-4-((3-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамида (Получение 65; 100 мг, 0,13 ммоль), трет-бутил карбамата (0,153 г, 1,3 ммоль), N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (0,032 мл, 0,26 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,16 г, 0,78 ммоль) и меди(I) йодида (0,024 г, 0,13 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали

при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3x 20 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (20-60% EtOAc в гексанах), получая трет-бутил (4-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидо)фенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)карбамат (45,8 мг, 46%).

**[001301]** Стадия В: В раствор трет-бутил (4-(2-фтор-4-(3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидо)фенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)карбамата (45,8 мг, 0,061 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФО (2 мл). Смесь перемешивали при 35°С в течение 6 ч., затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в MeOH/ДХМ, обрабатывали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25,2 мг, 0,182 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (0-5% MeOH в ДХМ), получая N-(4-((3-амино-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (20,3 мг, 60%). Мас-спектр: m/z = 534,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,97 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 7,89 (дд, 1H), 7,29 (ддд, 1H), 7,27-7,20 (м, 4H), 6,11 (дд, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 1,51 (д, 6H).

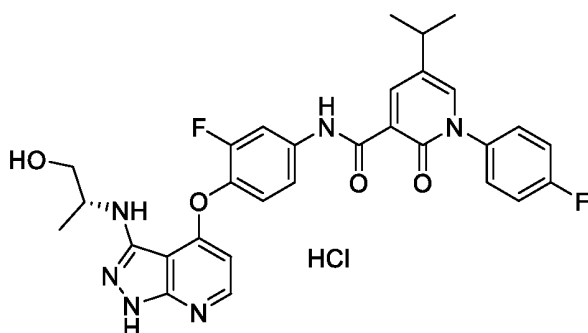
**[001302]** Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 196.

Пример №	Структура	Название	Мас-спектр
197		N-(3-фтор-4-((3-амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	548,2 (M+H)

198		N-(4-((3-(этиламино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)-3-фторфенил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид	562,2 (M+H)
-----	---	---	----------------

### Пример 199

**[001303]** (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиримидин-3-карбоксамид гидрохлорид



**[001304]**

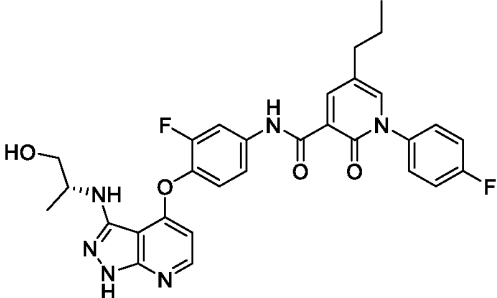
**[001305]** Стадия А: 1-(4-Фторфенил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидропиримидин-3-карбоновую кислоту (Получение 48; 93,7 мг, 0,343 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл). Добавляли 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (130 мг, 0,343 ммоль), и раствор перемешивали в течение 5 минут с последующим добавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (119 мкл, 0,686 ммоль) и (R)-2-((4-(4-амино-2-фторфенокси)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-ил)амино)пропан-1-ола (Получение 53; 100 мг, 0,229 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле, получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидропиримидин-3-карбоксамид (194 мг, 0,280 ммоль, 123 % выход).

**[001306]** Стадия \_\_\_\_\_ В: (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-(проп-1-ен-2-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (190 мг, 0,274 ммоль) растворяли в 25 мл метанола и 5 мл EtOAc. Добавляли 10% Pd/C (30 мг, 0,253 ммоль), и раствор продували водородом из балона и перемешивали под давлением водорода из балона в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле (20% ДХМ в EtOAc), получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (138мг, 0,199 ммоль, 72,4 % выход).

**[001307]** Стадия \_\_\_\_\_ С: (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид (138мг, 0,199 ммоль) суспендировали в ДХМ (1 мл), и добавляли ТФО (20 мл), и нагревали до 50 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, распределяли между EtOAc и 1M NaOH, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток чистили на силикагеле, и выделенный продукт преобразовывали в соль из HCl, получая (R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-5-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид гидрохлорид в виде желтого твердого вещества. Мас-спектр: m/z = 575,2 (M+H-HCl). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 12,30 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,06 (дд, 1H), 7,46-7,39 (м, 4H), 7,31-7,24 (м, 3H), 6,12 (д, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,92 (дд, 1H), 3,72 (дд, 1H), 2,87 (м, 1H), 1,38 (д, 3H), 1,30 (д, 6H).

**[001308]** Следующие соединения также были синтезированы, используя процедуру в соответствии с Примером 199.

Пример №	Структура	Название	Мас-спектр
200		(R)-5-этил-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	561,2 (M+H)

201		(R)-N-(3-фтор-4-((3-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)окси)фенил)-1-(4-фторфенил)-2-оксо-5-пропил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид	575,2 (M+H)
-----	---	--	----------------

### Сокращения:

ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
Boc, BOC	трет-бутилкарбоксилатная группа,
ДХМ	Дихлорметан
DI EA	N,N-Диизопропилэтиламин
DMA	N,N-Диметилацетамид
DMF	N,N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Et <sub>2</sub> O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
экв.	эквивалент
ч.	час, часов
НАТУ	1-[Бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пириди́ний 3-окси́да гексафторфосфат или 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилу́рония гексафторфосфат
HOAc	уксусная кислота
ИПС	Изопропиловый спирт
мин.	минута, минуты
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
10% Pd/C	Палладий 10 масс. % (сухое основание), активный углерод, влаэный, Degussa
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Тetra(трифенилфосфин)палладий (0)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	три(добензилиденацетон)дипалладия (0)
ТФО	Трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
X-PHOS	дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин

### Иллюстративные варианты осуществления

Вариант осуществления 1. Соединение формулы I, где соединение представляет собой

соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Вариант осуществления 2. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 3. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 4. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, в которой соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 5. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 6. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 7. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет

собой биниметиниб и энкорафениб.

Вариант осуществления 8. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой биниметиниб.

Вариант осуществления 9. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой энкорафениб.

Вариант осуществления 10. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой селуметиниб.

Вариант осуществления 11. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой сорафениб.

Вариант осуществления 12. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой траметиниб.

Вариант осуществления 13. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой вемурафениб.



Вариант осуществления 14. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор EGFR.

Вариант осуществления 15. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой цетуксимаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 16. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой панитумумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой эрлотиниб.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой лапатиниб.

Вариант осуществления 19. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой gefitinib.

Вариант осуществления 20. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор контрольной точки.

Вариант осуществления 21. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ниволумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 22. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой пембролизумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 23. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой цемиплимаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 24. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой піділізумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 25. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой атезолизумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 26. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет

собой авелумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 27. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 2, или для применения по варианту осуществления 3, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 5, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой дурвалумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 28. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 29. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 30. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, где соединение из Примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент является сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114, 115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 31. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 25, 37, 46, 48, 55, 58, 72, 76, 77, 78, 83, 84, 85, 91, 97, 100, 103, 105, 107, 108, 114,

115, 119, 121, 124, 125, 126, 127, 129, 151, 152, 163, 169, 188, 190, 199, 200, или 201, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 32. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 33. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой биниметиниб и энкорафениб.

Вариант осуществления 34. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой биниметиниб.

Вариант осуществления 35. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой энкорафениб.

Вариант осуществления 36. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой селуметиниб.

Вариант осуществления 37. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по

варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой сорафениб.

Вариант осуществления 38. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой траметиниб.

Вариант осуществления 39. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой вемурафениб.

Вариант осуществления 40. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор EGFR.

Вариант осуществления 41. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой цетуксимаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 42. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой панитумумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 43. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет

собой эрлотиниб.

Вариант осуществления 44. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой лапатиниб.

Вариант осуществления 45. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой гефитиниб.

Вариант осуществления 46. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор контрольной точки.

Вариант осуществления 47. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой ниволумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 48. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой пембролизумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 49. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой цемиплимаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 50. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой пидилизумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 51. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой атезолизумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 52. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой авелумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 53. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 28, или для применения по варианту осуществления 29, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 31, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой дурвалумаб или его биосимиляр.

Вариант осуществления 54. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 55. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 56. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 54, или для применения по варианту осуществления 55, где соединение из Примера № 25, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются

сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 25 или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 57. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 25, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 58. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 54, или для применения по варианту осуществления 55, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 57, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 59. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 54, или для применения по варианту осуществления 55, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 57, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 60. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 61. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный



терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 62. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 60, или для применения по варианту осуществления 61, где соединение из Примера № 37, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 37, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 63. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 37, или его фармацевтически приемлемую соль, (б) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 64. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 60, или для применения по варианту осуществления 61, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 65. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 60, или для применения по варианту осуществления 61, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 63, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидолизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 66. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из

примера № 46, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 67. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 46, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 68. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 66, или для применения по варианту осуществления 67, где соединение из Примера № 46, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 46, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 69. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 46, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 70. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 66, или для применения по варианту осуществления 67, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 69, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 71. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 66, или для применения по варианту осуществления 67, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 70, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его

биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 72. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 73. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 74. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 72, или для применения по варианту осуществления 73, где соединение из Примера № 48, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 48, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 75. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 48, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 76. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 72, или для применения по варианту осуществления 73, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 75, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 77. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 72,

или для применения по варианту осуществления 73, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 75, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 78. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 79. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 80. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 78, или для применения по варианту осуществления 79, где соединение из Примера № 55, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 55, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 81. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 55, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 82. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 78,

или для применения по варианту осуществления 79, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 81, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 83. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 78, или для применения по варианту осуществления 79, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 81, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 84. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 58, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 85. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 58, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 86. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 84, или для применения по варианту осуществления 85, где соединение из Примера № 58, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 58, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 87. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 58, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 88. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 84, или для применения по варианту осуществления 85, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 87, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 89. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 84, или для применения по варианту осуществления 85, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 87, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 90. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 91. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 92. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 90, или для применения по варианту осуществления 91, где соединение из Примера № 72, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для

одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 72, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 93. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 72, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 94. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 90, или для применения по варианту осуществления 91, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 93, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 95. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 90, или для применения по варианту осуществления 91, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 93, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 96. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 97. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 98. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 96, или для применения по варианту осуществления 97, где соединение из Примера № 76, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 76, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 99. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 76, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 100. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 96, или для применения по варианту осуществления 97, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 99, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 101. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 96, или для применения по варианту осуществления 97, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 99, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 102. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.



Вариант осуществления 103. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 104. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 102, или для применения по варианту осуществления 103, где соединение из Примера № 77, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 77, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 105. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 77, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 106. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 102, или для применения по варианту осуществления 103, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 105, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 107. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 102, или для применения по варианту осуществления 103, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 105, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 108. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 109. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 110. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 108, или для применения по варианту осуществления 109, где соединение из Примера № 78, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 78, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 111. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 78, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 112. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 108, или для применения по варианту осуществления 109, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 113. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 108, или для применения по варианту осуществления 109, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 111, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба

или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 114. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 115. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 116. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 114, или для применения по варианту осуществления 115, где соединение из Примера № 83, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 83, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 117. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 83, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 118. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 114, или для применения по варианту осуществления 115, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 117, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 119. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 114, или для применения по варианту осуществления 115, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 117, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 120. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 121. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 122. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 120, или для применения по варианту осуществления 121, где соединение из Примера № 84, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 84, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 123. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 84, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 124. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 120, или для применения по варианту осуществления 121, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 125. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 120, или для применения по варианту осуществления 121, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 126. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 127. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 128. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 126, или для применения по варианту осуществления 127, где соединение из Примера № 85, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 85, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 129. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 85, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 130. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 126, или для применения по варианту осуществления 127, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 131. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 126, или для применения по варианту осуществления 127, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 129, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 132. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 133. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 134. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 132, или для применения по варианту осуществления 133, где соединение из Примера № 91, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для

одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 91, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 135. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 91, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 136. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 132, или для применения по варианту осуществления 133, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 135, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 137. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 132, или для применения по варианту осуществления 133, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 135, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 138. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 139. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 140. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 138, или для применения по варианту осуществления 139, где соединение из Примера № 97, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 97, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 141. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 97, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 142. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 138, или для применения по варианту осуществления 139, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 141, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 143. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 138, или для применения по варианту осуществления 139, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 141, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 144. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.



Вариант осуществления 145. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 146. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 144, или для применения по варианту осуществления 145, где соединение из Примера № 100, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 100, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 147. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 100, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 148. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 144, или для применения по варианту осуществления 145, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 147, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 149. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 144, или для применения по варианту осуществления 145, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 147, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидолизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его

биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 150. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 151. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 152. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 150, или для применения по варианту осуществления 151, где соединение из Примера № 103, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 103, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 153. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 103, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 154. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 150, или для применения по варианту осуществления 151, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 153, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 155. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 150, или для применения по варианту осуществления 151, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 153, в которой дополнительный терапевтический агент является

выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 156. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 157. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 158. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 156, или для применения по варианту осуществления 157, где соединение из Примера № 105, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 105, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 159. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 105, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 160. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 156, или для применения по варианту осуществления 157, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 159, в которой дополнительный терапевтический агент представляет

собой противораковый агент.

Вариант осуществления 161. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 156, или для применения по варианту осуществления 157, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 159, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 162. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 107, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 163. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 107, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 164. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 162, или для применения по варианту осуществления 163, где соединение из Примера № 107, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 107, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 165. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 107, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный

терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 166. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 162, или для применения по варианту осуществления 163, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 165, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 167. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 162, или для применения по варианту осуществления 163, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 165, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 168. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 169. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 170. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 168, или для применения по варианту осуществления 169, где соединение из Примера № 108, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 108, или его фармацевтически приемлемой

соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 171. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 108, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 172. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 168, или для применения по варианту осуществления 169, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 171, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 173. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 168, или для применения по варианту осуществления 169, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 171, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 174. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 175. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 176. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 174,

или для применения по варианту осуществления 175, где соединение из Примера № 114, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 114, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 177. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 114, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 178. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 174, или для применения по варианту осуществления 175, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 177, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 179. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 174, или для применения по варианту осуществления 175, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 177, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 180. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 181. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 182. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 180, или для применения по варианту осуществления 181, где соединение из Примера № 115, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 115, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 183. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 115, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 184. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 180, или для применения по варианту осуществления 181, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 183, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 185. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 180, или для применения по варианту осуществления 181, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 183, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.



Вариант осуществления 186. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 187. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 188. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 186, или для применения по варианту осуществления 187, где соединение из Примера № 119, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 119, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 189. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 119, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 190. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 186, или для применения по варианту осуществления 187, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 189, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 191. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 186, или для применения по варианту осуществления 187, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 189, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба

или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 192. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 193. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 194. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 192, или для применения по варианту осуществления 193, где соединение из Примера № 121, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 121, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 195. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 121, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 196. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 192, или для применения по варианту осуществления 193, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 195, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 197. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 192, или для применения по варианту осуществления 193, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 195, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 198. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 199. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 200. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 198, или для применения по варианту осуществления 199, где соединение из Примера № 124, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 124, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 201. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 124, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 202. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 198, или для применения по варианту осуществления 199, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 201, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 203. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 198, или для применения по варианту осуществления 199, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 201, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 204. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 205. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 206. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 204, или для применения по варианту осуществления 205, где соединение из Примера № 125, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 125, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 207. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 125, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 208. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 204, или для применения по варианту осуществления 205, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 207, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 209. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 204, или для применения по варианту осуществления 205, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 207, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 210. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 211. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 212. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 210, или для применения по варианту осуществления 211, где соединение из Примера № 126, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для

одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 126, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 213. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 126, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 214. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 210, или для применения по варианту осуществления 211, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 213, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 215. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 210, или для применения по варианту осуществления 211, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 213, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лопатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидолизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 216. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 127, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 217. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 127, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 218. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 216, или для применения по варианту осуществления 217, где соединение из Примера № 127, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 127, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 219. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 127, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 220. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 216, или для применения по варианту осуществления 217, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 219, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 221. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 216, или для применения по варианту осуществления 217, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 219, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 222. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемая соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 223. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 224. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 222, или для применения по варианту осуществления 223, где соединение из Примера № 129, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 129, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 225. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 129, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 226. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 222, или для применения по варианту осуществления 223, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 225, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 227. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 222, или для применения по варианту осуществления 223, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 225, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.



Вариант осуществления 228. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 229. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 230. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 228, или для применения по варианту осуществления 229, где соединение из Примера № 151, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 151, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 231. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 151, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 232. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 228, или для применения по варианту осуществления 229, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 231, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 233. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 228, или для применения по варианту осуществления 229, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 231, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба

или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 234. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 235. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 236. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 234, или для применения по варианту осуществления 235, где соединение из Примера № 152, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 152, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 237. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 152, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 238. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 234, или для применения по варианту осуществления 235, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 237, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 239. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 234, или для применения по варианту осуществления 235, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 237, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 240. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 241. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 242. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 240, или для применения по варианту осуществления 241, где соединение из Примера № 163, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения з Примера No. 163, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 243. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 163, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 244. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 240, или для применения по варианту осуществления 241, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 243, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 245. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 240, или для применения по варианту осуществления 241, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 243, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 246. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 247. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 248. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 246, или для применения по варианту осуществления 247, где соединение из Примера № 169, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 169, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 249. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 169, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 250. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 246, или для применения по варианту осуществления 247, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 249, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 251. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 246, или для применения по варианту осуществления 247, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 249, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 252. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 253. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 254. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 252, или для применения по варианту осуществления 253, где соединение из Примера № 188, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для

одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 188, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 255. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 188, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 256. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 252, или для применения по варианту осуществления 253, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 255, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 257. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 252, или для применения по варианту осуществления 253, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 255, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лопатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 258. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 259. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 260. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 258, или для применения по варианту осуществления 259, где соединение из Примера № 190, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 190, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 261. Фармацевтическая композиция, включающая (а) соединение из примера № 190, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (с) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 262. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 258, или для применения по варианту осуществления 259, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 261, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 263. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 258, или для применения по варианту осуществления 259, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 261, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 264. Фармацевтическая комбинация, содержащая (а) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 265. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 266. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 264, или для применения по варианту осуществления 265, где соединение из Примера № 199, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 199, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 267. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 199, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 268. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 264, или для применения по варианту осуществления 265, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 267, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 269. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 264, или для применения по варианту осуществления 265, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 267, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидолизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его



биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 270. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 271. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 272. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 270, или для применения по варианту осуществления 271, где соединение из Примера № 200, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 200, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 273. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 200, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 274. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 270, или для применения по варианту осуществления 271, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 273, в которой дополнительный терапевтический агент представляет собой противораковый агент.

Вариант осуществления 275. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 270, или для применения по варианту осуществления 271, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 273, в которой дополнительный терапевтический агент является

выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, gefитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

Вариант осуществления 276. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент.

Вариант осуществления 277. Фармацевтическая комбинация, содержащая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль, и (b) дополнительный терапевтический агент, для применения в терапии.

Вариант осуществления 278. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 276, или для применения по варианту осуществления 277, где соединение из Примера № 201, или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительный терапевтический агент являются сформулированными в качестве отдельной композиции или дозирования для одновременного, отдельного или последовательного применения для применения в терапии, при этом количества соединения из Примера № 201, или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного терапевтического агента вместе являются терапевтически эффективными.

Вариант осуществления 279. Фармацевтическая композиция, включающая (a) соединение из примера № 201, или его фармацевтически приемлемую соль, (b) дополнительный терапевтический агент, и (c) фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

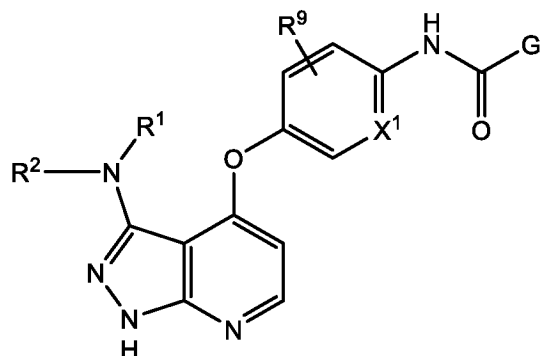
Вариант осуществления 280. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 276, или для применения по варианту осуществления 277, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 279, в которой дополнительный терапевтический агент представляет

собой противораковый агент.

Вариант осуществления 281. Фармацевтическая комбинация по варианту осуществления 276, или для применения по варианту осуществления 277, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 279, в которой дополнительный терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из биниметиниба, энкорафениба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, цетуксимаба или его биосимиляра, панитумумаба или его биосимиляра, эрлотиниба, лапатиниба, гефитиниба, ниволумаба или его биосимиляра, пембролизумаба или его биосимиляра, цемиплимаба или его биосимиляра, пидилизумаба или его биосимиляра, атезолизумаба или его биосимиляра, авелумаба или его биосимиляра, и дурвалумаба или его биосимиляра.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



I

или его стереоизомер, таутомер и фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой СН или N;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой

(a) водород,

(b) C1-C6 алкил,

(c) гидроксис1-с6 алкил,

(d) дигидроксис2-с6 алкил,

(e) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный ОН,

(f) (ди-с1-с6 алкокси)с2-с6 алкил-,

(g) (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

(h) Сус<sup>1</sup>,

(i) Сус<sup>2</sup>,

(j) (hetСус<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

(k) (Ar<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

(l) (hetAr<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН, или

(m) (НОSO<sub>3</sub>)с1-с6 алкил-;

Сус<sup>1</sup> представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями независимо выбранными из галогена, гидрокси, С1-С3

алкил, гидроксиС1-С3 алкил, С1-С3 алкокси, (С1-С3 алкокси)С1-С3 алкил- и R'R''NC(=O)-;

R' и R'' независимо представляют собой водород или С1-С6 алкил;

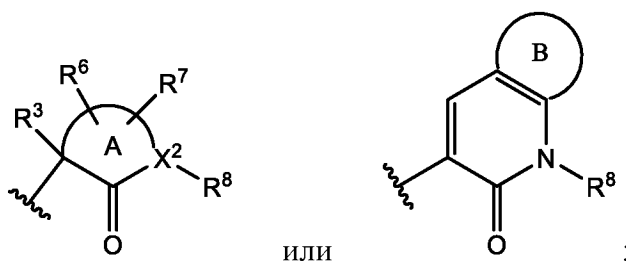
Cyc<sup>2</sup> представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из С1-С3 алкила, (С1-С3 алкокси)С1-С3 алкила- и гидрокси С1-С3 алкила-;

hetCyc<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо, выбранных из О, N, S и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил;

hetAr<sup>1</sup> представляет собой пиридил;

G представляет собой



X<sup>2</sup> представляет собой С или N;

Кольцо А, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительные 1-2 кольцевых атома азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой N и имеет один кольцевой атом азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой С;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, метил, или отсутствует;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, гидрокси С1-С6 алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>, при условии, что, когда R<sup>6</sup> представляет собой галоген и находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с фрагментом -NHC(=O)- формулы I, то R<sup>6</sup> не представляет собой галоген, и

R<sup>7</sup> представляет собой водород, С1-С6 алкил, оксо или тиоксо,

или необязательно, когда R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> находятся на одном и том же атоме углерода, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

hetCyc<sup>2</sup> представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо,

имеющее кольцевой атом азота, и необязательно замещенный С1-С6 алкил;

Кольцо В, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое, кольцо необязательно замещенное оксо, или 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН;

$R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , С3-С6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или С1-С6 алкил;

$Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси;

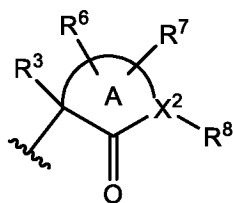
$hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, С1-С2 алкила и С1-С2 алкокси;

$hetCyc^3$  представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода;

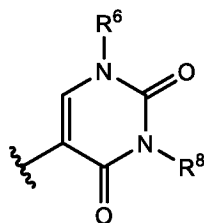
и

$R^9$  представляет собой водород или галоген.

2. Соединение по пункту 1, в котором G представляет собой



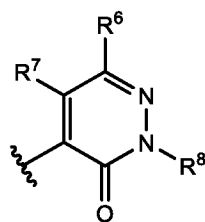
3. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой оксо, где G имеет формулу A-1



A-1

в которой  $R^6$  представляет собой С1-С6 алкил, гидроксиС1-С6 алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или  $hetCyc^2$ .

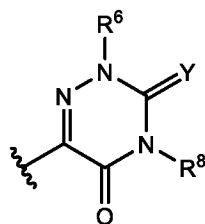
4. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой водород, где G имеет формулу А-2



A-2,

в которой  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, или C3-C6 циклоалкил и  $R^7$  представляет собой водород.

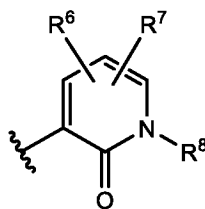
5. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и  $R^7$  представляет собой оксо или тиюксо, где G имеет формулу А-4



A-4,

в которой Y представляет собой O или S и  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил.

6. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, при этом G имеет формулу А-3



A-3,

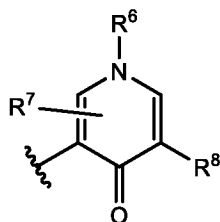
в которой;

$R^6$  представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, или C3-C6 циклоалкил, при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежному

к углероду, связанному с  $\text{-NHC(=O)-}$  фрагментом формулы I, то  $\text{R}^6$  не представляет собой галоген; и

$\text{R}^7$  представляет собой водород.

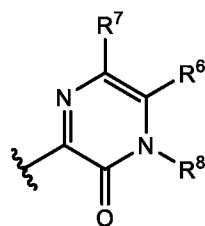
7. Соединение по пункту 2, в котором  $\text{X}^2$  представляет собой C,  $\text{R}^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-5



A-5

в которой  $\text{R}^6$  представляет собой C1-C6 алкил и  $\text{R}^7$  представляет собой водород.

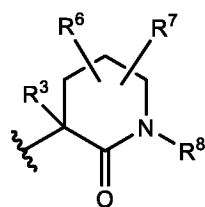
8. Соединение по пункту 2, в котором  $\text{X}^2$  представляет собой N,  $\text{R}^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, при этом G имеет формулу A-6



A-6,

$\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  представляют собой водород.

9. Соединение по пункту 2, в котором  $\text{R}^3$  представляет собой водород или метил, и кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, при этом G имеет формулу

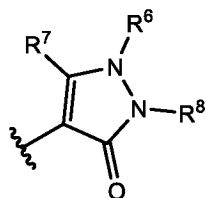


A-7,



в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, или  $R^6$  и  $R^7$  находятся на одном и том же атоме углерода, и  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они являются присоединенными образуют циклопропильное кольцо.

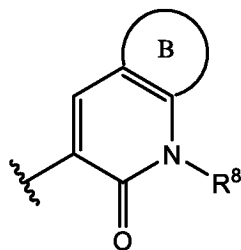
10. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо А представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, при этом G имеет формулу А-8



**А-8**

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил и  $R^7$  представляет собой водород или C1-C6 алкил.

11. Соединение по пункту 1, при этом G представляет собой



12. Соединение по пункту 11, в котором кольцо В представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо.

13. Соединение по пункту 11, в котором кольцо В представляет собой 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН.

14. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой водород.

15. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой C1-C6 алкил.

16. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой гидроксис1-С6 алкил.

17. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой дигидроксис2-С6 алкил.

18. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой С1-С6 фторалкил, необязательно замещенный ОН.

19. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (ди-С1-С6 алкокси)С2-С6 алкил.

20. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (С1-С6 алкокси)С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

21. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой  $C_{uc}^1$ .

22. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой  $C_{uc}^2$ .

23. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (het $C_{uc}^1$ )С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

24. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой ( $Ar^1$ )С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

25. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (het $Ar^1$ )С1-С6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

26. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (HOSO<sub>3</sub>)С1-С6 алкил.

27. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой  $Ar^2$ .

28. Соединение по пункту 27, при этом  $Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

29. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой  $HetAr^2$ .

30. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой C3-C6 циклоалкил.

31. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой  $HetCyc^3$ .

32. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой C1-C6 алкил.

33. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $X^1$  представляет собой  $CH$ .

34. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $X^1$  представляет собой  $N$ .

35. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $R^9$  представляет собой водород.

36. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $R^9$  представляет собой галоген.

37. Соединение по пункту 36, в котором  $R^9$  представляет собой фтор.

38. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-37, в котором  $R^1$  представляет собой водород.

39. Соединение по пункту 1, выбранное из Примеров 1-201.

40. Соединение по пункту 1, в котором:

$X^1$  представляет собой СН или N;

$R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил;

$R^2$  представляет собой

(a) водород,

(b) C1-C6 алкил,

(c) гидроксис1-с6 алкил,

(d) дигидроксис2-с6 алкил,

(e) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный ОН,

(g) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

(h)  $Cyc^1$ ,

(i)  $Cyc^2$ ,

(j) (het $Cyc^1$ )C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

(k) ( $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН,

(l) (het $Ar^1$ )C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН, или

(m) (HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-;

$Cyc^1$  представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксис1-с3 алкила, C1-C3 алкокси, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкила-, и  $R'R''NC(=O)-$ ;

$R'$  и  $R''$  являются независимо выбранными из C1-C6 алкила;

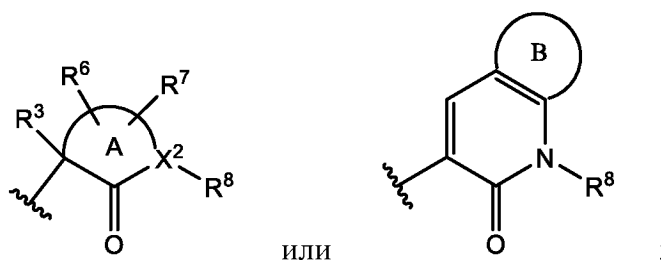
$Cyc^2$  представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями независимо выбранными из C1-C3 алкила, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкила- и гидроксис1-с3 алкила-;

het $Cyc^1$  представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо выбранных из O, N и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

$Ar^1$  представляет собой фенил;

het $Ar^1$  представляет собой пиридил;

G представляет собой



$X^2$  представляет собой С или N;

Кольцо А, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно имеет дополнительные 1-2 кольцевых атома азота, когда  $X^2$  представляет собой N, и имеющее один кольцевой атом азота, когда  $X^2$  представляет собой С;

$R^3$  представляет собой водород или отсутствует;

$R^6$  представляет собой водород, галоген, С1-С6 алкил, С1-С6 алкокси, гидроксид С1-С6 алкил, С3-С6 циклоалкил, (С3-С6 циклоалкил)С1-С6 алкил- или *hetCyc*<sup>2</sup>, при условии, что когда  $R^6$  представляет собой галоген и находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с фрагментом -NHC(=O)- формулы I, то  $R^6$  не представляет собой галоген;

$R^7$  представляет собой водород, С1-С6 алкил, оксо или тиоксо;

*hetCyc*<sup>2</sup> представляет собой 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, замещенное С1-С6 алкилом;

Кольцо В, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо, или 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН;

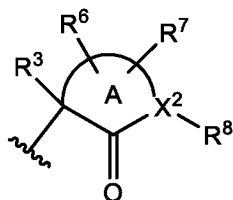
$R^8$  представляет собой  $Ar^2$ , *hetAr*<sup>2</sup>, С3-С6 циклоалкил, *hetCyc*<sup>3</sup> или С1-С6 алкил;

$Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена;

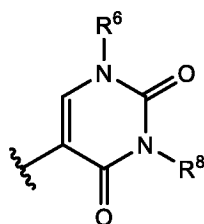
*hetAr*<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из С1-С2 алкила; и

$R^9$  представляет собой водород или галоген.

41. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



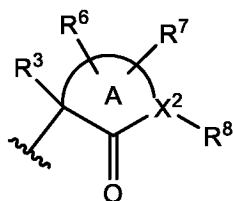
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой оксо, таким образом, что G имеет формулу A-1



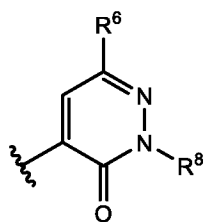
A-1

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, гидроксиC1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>.

42. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



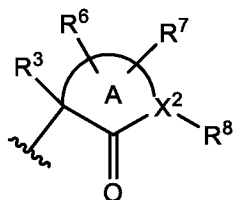
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой водород, таким образом, что G имеет формулу A-2



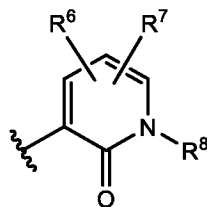
A-2,

в которой  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, или C3-C6 циклоалкил, и  $R^7$  представляет собой водород.

43. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



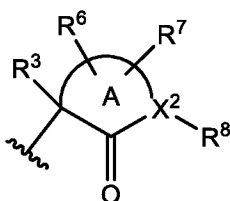
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, таким образом, что G имеет формулу A-3



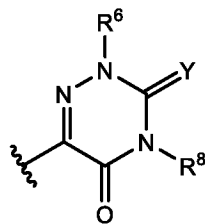
A-3

в которой  $R^6$  представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, или C3-C6 циклоалкил,  $R^7$  представляет собой водород, при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с  $-NHC(=O)-$  фрагментом формулы II, затем  $R^6$  не представляет собой галоген.

44. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



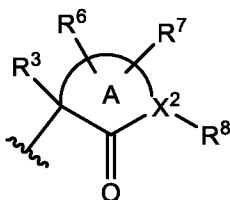
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и  $R^7$  представляет собой оксо или тиооксо, таким образом, что G имеет формулу A-4



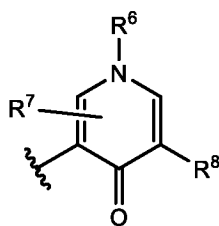
A-4,

в которой Y представляет собой O или S,  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил.

45. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



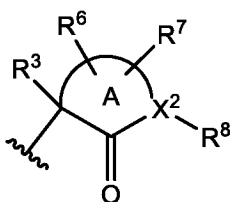
в котором  $X^2$  представляет собой C,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-5



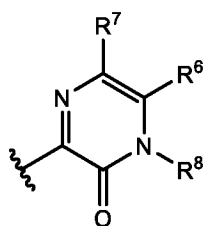
A-5

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, и  $R^7$  представляет собой водород.

46. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, таким образом, что G имеет формулу A-6

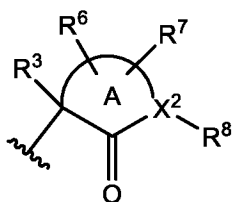


A-6

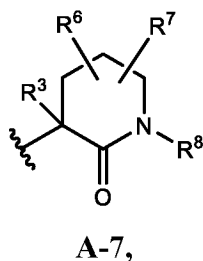
в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород.

47. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



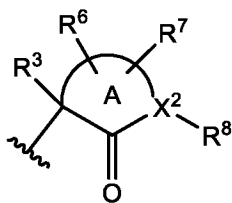


в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  представляет собой водород или метил, и кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-7

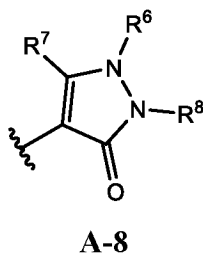


в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород.

48. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой

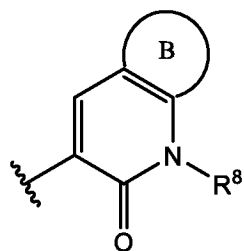


в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-8

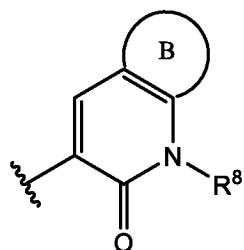


в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, и  $R^7$  представляет собой водород или C1-C6 алкил.

49. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



50. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



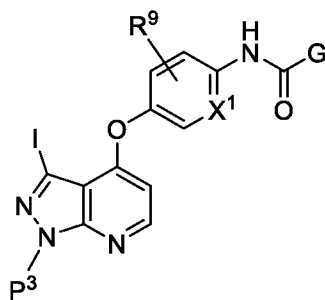
в котором кольцо В представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо.

51. Соединение по пункту 40, в котором соединение представляет собой соединение из примера № 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 128, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, или 197, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, как определено в любом из пунктов 1 – 51, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

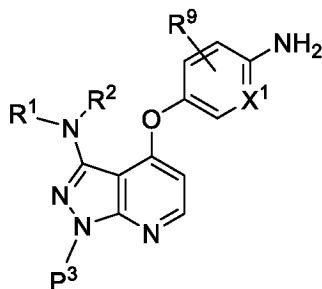
53. Способ получения соединения по пункту 1, включающий:

(а) взаимодействие соединения, имеющего формулу

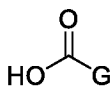


в котором  $X^1$ ,  $G$ , и  $R^9$  являются такими, как определяется в пункте 1 и  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, с реагентом, имеющим формулу  $R^1R^2NH$ , в котором  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определяется в пункте 1, и при этом если фрагмент  $R^2$  содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, в присутствии меди(I) йодида и или в присутствии основания и 1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты, или в присутствии лиганда и основания, с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, и удалением гидроксильной группы, если присутствует; или

(b) взаимодействие соединения, имеющего формулу:



в котором  $R^9$  и  $X^1$  являются такими, как определяется в пункте 1,  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, и  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определяется в пункте 1, при этом если фрагмент  $R^2$  содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, с реагентом, имеющим формулу



при этом  $G$  является таким, как определяется в пункте 1, в присутствии конденсированных реагентов, с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, и удалением гидроксильной группы, если присутствует; и

необязательно образование его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ лечения рака у пациента, который в этом нуждается, где способ включает введение пациенту эффективного количества соединения по какому-либо

одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

55. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

56. Способ лечения пациента, имеющего рак, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба; и

(b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

57. Способ уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

58. Способ уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, имеющего рак, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба; и

(b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

59. Способ уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

60. Способ уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, имеющего рак, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба; и

(b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

61. Способ по какому-либо одному из пунктов 54-60, где способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

62. Способ по пункту 61, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или терапия являются выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, ингибитора киназы, химиотерапии, лучевой терапии, и хирургии.

63. Способ по какому-либо одному из пунктов 54-60, в котором пациент ранее получал лечение по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом и предыдущее лечение по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом было неуспешным.

64. Способ по пункту 63, в котором у пациента ранее развилась резистентность к одному или нескольким из по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

65. Способ по какому-либо одному из пунктов 61, 63, или 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы, состоящей из: химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/neu, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, ингибитора MET, ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

66. Способ по пункту 65, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор киназы, и у пациента ранее развилась резистентность к ингибитору киназы.

67. Способ по пункту 66, в котором ингибитор киназы является выбранным из группы, состоящей из: бозитиниба, 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-[7(S)-(1-пирролидинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептен-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина, кризотиниба, форетиниба, (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида, амуватиниба, BMS-796302, кабозантиниба, глесатиниба, 2-(4-фторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-фенил-1H-пиороло[2,3-b]пиридин-4-илокси)фенил]-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамида, N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида, гилтеритиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, дуберматиниба, транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанола, 3-[3-[4-(морфолин-4-илметил)-1H-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-диола гидрохлорида, сунитиниба, 12A11, Mab173, YW327,6S2, D9, E8, мерестиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, дуберматиниба, N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида, кризотиниба, капматиниба, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниба, глуметиниба, саволитиниба, и тепотиниба.

68. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает дексаметазон, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к дексаметазону.

69. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цитарабин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цитарабину.

70. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает иматиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к иматинибу.

71. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает лапатиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к лапатинибу.

72. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цетуксимаб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цетуксимабу.

73. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает эрлотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к эрлотинибу.

74. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает алпелисиб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к алпелисибу.

75. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цисплатин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цисплатину.

76. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает сунитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к сунитинибу.

77. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает метформин, и пациент демонстрирует ранее развитую

резистентность к метформину.

78. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает анти-PD1 антитело, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к анти-PD1 антителу.

79. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает доцетаксел, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к доцетакселу.

80. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор EGFR, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к ингибитору EGFR.

81. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает кризотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к кризотинибу.

82. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает капматиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к капматинибу.

83. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает NVP-BVU972, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к NVP-BVU972.

84. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает AMG 337, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к AMG 337.

85. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает бозитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к AMG 337.

86. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный



противораковый агент включает глуметиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к глуметинибу.

87. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает саволитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к саволитинибу.

88. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает тепотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к тепотинибу.

89. Способ выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба, способ выбора соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по пункту 52 для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба.

90. Способ выбора лечения для пациента, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба; и

(b) выбор соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52 для пациента, идентифицированного как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-МЕТ-ассоциированный рак, или оба.

91. Способ по какому-либо одному из пунктов 55-90, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным ТАМ-ассоциированный рак.

92. Способ по какому-либо одному из пунктов 55-90, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным как ТАМ-ассоциированный рак, так и с-МЕТ-ассоциированный рак.

93. Способ по какому-либо одному из пунктов 55-90, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным с-МЕТ-ассоциированный рак.

94. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, глиомы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, мантийноклеточной лимфомы, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, саркомы Капоши, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака мозга, и немелкоклеточного рака легких.

95. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию TAM-киназы.

96. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий эктопическую экспрессию TAM-киназы.

97. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию TYRO3 протеин.

98. Способ по пункту 97, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), множественной миеломы, рака легких, меланомы, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака щитовидной железы, шванномы, рака поджелудочной железы, и рака мозга.

99. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию AXL протеина.

100. Способ по пункту 99, в котором ТАМ-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака пищевода, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, остеосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, рака почки, немелкоклеточного рака легких, и тройного негативного метастатического рака молочной железы.

101. Способ по пункту 91 или 92, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию MER протеина.

102. Способ по пункту 101, в котором ТАМ-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), В-В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), Т-В-клеточной острой лимфобластомной лейкемии (T-ALL), рака легких, глиомы, меланомы, рака предстательной железы, шванномы, мантийноклеточной лимфомы, рабдомиосаркомы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака желудка, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака печени, рака толстой кишки, и рака молочной железы.

103. Способ по пункту 91 или 92, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитного протеина или AXL-MBIP слитного протеина.

104. Способ по пункту 92 или 93, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным с-MET-ассоциированный рак.

105. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет

собой рак, имеющий мутацию, повышающую активность с-Met-киназы.

106. Способ по пункту 105, в котором мутация, повышающая активность с-Met-киназы в результате приводит к одному или нескольким аминокислотных замещений в с-Met-киназе.

107. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую экспрессию с-Met в клетке млекопитающего.

108. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, обеспечивающую увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего.

109. Способ по пункту 108, в котором мутация, обеспечивающая увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего, представляет собой мутацию, которая в результате приводит к с-Met пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК.

110. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий MET-генную амплификацию.

111. Способ по пункту 110, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой с-MET-ассоциированный рак, имеющий резистентность к ингибитору с-Met типа I.

112. Способ по какому-либо одному из пунктов 104-111, в котором с-Met-ассоциированный рак является выбранным из группы из рака желудочно-кишечного тракта (GI), рака желудка, колоректальной аденокарциномы, колоректальной карциномы (CRC), немелкоклеточного рака легких (NSCLC), гепатоклеточной карциномы (HCC), наследственной папиллярной карциномы почки (HPRC), папиллярной почечной карциномы, меланомы, аденокарциномы желудка, аппендикулярной аденокарциномы, дуоденальной аденокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы легких, папиллярной карциномы щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, саркомы Юинга, аденокарциномы предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и шейки матки, почечно-клеточной

карциномы, феохромобластомы и композитной феохромобластомы, серозной карциномы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, смешанной карциномы яичников, перитонеальной серозной карциномы, аденокарциномы протоки молочной железы, лейомиосаркомы матки, эндометриоидной аденокарциномы матки, злокачественной смешанной мюллеровой опухоли матки, глиобластомы, анапластической глиомы, олигодендроглиомы, десмопластической мелкокристаллической опухоли, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, карциномы слюнной железы, сердечной ангиосаркомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, инвазивной тимомы, и веретенноклеточной саркомы.

113. Способ выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента пациенту;

(b) после (a), обнаружение повышенной экспрессии, уровня, и/или активности ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента; и

(c) после (b), выбор соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по пункту 52 для пациента.

114. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован рак, одной или нескольких доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента;

(b) после (a), обнаружение повышения экспрессии, уровня и/или активности ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента; и

(c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

115. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) обнаружение повышения экспрессии, уровня и/или активности ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента, у которого

идентифицирован или диагностирован рак, и которому предварительно вводились одна или несколько доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента; и

(b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

116. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента, и который был идентифицирован как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, имеющую повышенную экспрессию, уровень, и/или активность TAM-киназы и/или c-Met-киназы, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52 пациенту.

117. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) выбор пациента, у которого идентифицирована или диагностирована повышенная экспрессия, уровень, и/или активность TAM-киназы и/или c-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке; и

(b) после (a), введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

118. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) выбор пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента, и идентифицированному как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, имеющую повышенную экспрессию, уровень, и/или активность TAM-киназы и/или c-Met-киназы; и

(b) после (a), введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

119. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы является обнаруженной в раковой клетке или иммунной клетке.

120. Способ по пункту 116-118, в котором пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, имеющая повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы.

121. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и с-Met-киназы является обнаруженными в раковой клетке или иммунной клетке.

122. Способ по какому-либо одному из пунктов 116-118, в котором пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, имеющая повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и с-Met-киназы.

123. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность с-Met-киназы является обнаруженной в раковой клетке или иммунной клетке.

124. Способ по какому-либо одному из пунктов 116-118, в котором пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, имеющая повышенную экспрессию, уровень, и/или активность с-Met-киназы.

125. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115 та 119-122, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы в раковой клетке или иммунной клетке является результатом хромосомной транслокации, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитного протеина или AXL-MBIP слитного протеина.

126. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, где способ включает:

(а) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-

ассоциированный рак, одной или нескольких доз ингибитора ТАМ-киназы;

(b) после (a), обнаружение резистентности к ингибитору ТАМ-киназы у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак; и

(c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

127. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) обнаружение резистентности к ингибитору ТАМ-киназы у пациента, имеющего ТАМ-ассоциированный рак, который предварительно вводился пациенту; и

(b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

128. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору ТАМ-киназы, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

129. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-МЕТ-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован с-МЕТ-ассоциированный рак, одной или нескольких доз ингибитора с-Met-киназы;

(b) после (a), обнаружение резистентности с-МЕТ-ассоциированного рака у пациента к ингибитору с-Met-киназы; и

(c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

130. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-МЕТ-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) обнаружение резистентности с-МЕТ-ассоциированного рака у пациента к



ингибитору с-MET-киназы, который предварительно вводился пациенту; и

(b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

131. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору с-MET-киназы, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

132. Способ по пункту 131, в котором с-Met ингибитор представляет собой ингибитор с-Met типа I.

133. Способ по пункту 113, в котором стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

134. Способ по пункту 114, в котором стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

135. Способ по пункту 115, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

136. Способ по пункту 116, где способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

137. Способ по пункту 119, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

138. Способ по пункту 118, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

139. Способ по пункту 126, в котором стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

140. Способ по пункту 127, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

141. Способ по пункту 128, где способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

142. Способ по пункту 129, в котором стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

143. Способ по пункту 130, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

144. Способ по пункту 131, который дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

145. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128, в котором ТАМ-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, глиомы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, мантийноклеточной лимфомы, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, саркомы Капоши, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака мозга, и немелкоклеточного рака легких.

146. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию ТАМ-киназы.

147. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-

ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий эктопическую экспрессию ТАМ-киназы.

148. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию TYRO3 протеина.

149. Способ по пункту 148, в котором ТАМ-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), множественной миеломы, рака легких, меланомы, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака щитовидной железы, шванномы, рака поджелудочной железы и рака мозга.

150. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию AXL протеина.

151. Способ по пункту 150, в котором ТАМ-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака пищевода, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, остеосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, рака почки, немелкоклеточного рака легких, и тройного негативного метастатического рака молочной железы.

152. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию MER-протеина.

153. Способ по пункту 152, в котором ТАМ-ассоциированный рак является

выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), Т-В-клеточной острой лимфобластомной лейкемии (Т-ALL), рака легких, глиомы, меланомы, рака предстательной железы, шванномы, мантийноклеточной лимфомы, рабдомиосаркомы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака желудка, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака печени, рака толстой кишки, и рака молочной железы.

154. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии ТМЕМ87В-MERTK слитного протеина или AXL-MBIP слитного протеина.

155. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую активность с-Met-киназы.

156. Способ по пункту 155, в котором мутация, повышающая активность с-Met-киназы, в результате приводит к одному или нескольким аминокислотным замещениям в с-Met-киназе.

157. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую экспрессию с-Met в клетке млекопитающего.

158. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, обеспечивающую увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего.

159. Способ по пункту 158, в котором мутация, обеспечивающая увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего, представляет собой мутацию, которая в результате приводит к с-Met пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК.

160. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-

ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий MET-генную амплификацию.

161. Способ по пункту 160, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, который является резистентным к ингибитору с-Met типа I.

162. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131 и 155-161, в котором с-Met-ассоциированный рак является выбранным из группы из рака желудочно-кишечного тракта (GI), рака желудка, колоректальной аденокарциномы, колоректальной карциномы (CRC), немелкоклеточного рака легких (NSCLC), гепатоклеточной карциномы (HCC), наследственной папиллярной карциномы почки (HPRC), папиллярной карциномы почки, меланомы, аденокарциномы желудка, аппендикулярной аденокарциномы, дуоденальной аденокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы легких, папиллярной карциномы щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, саркомы Юинга, аденокарциномы предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и шейки матки, почечно-клеточной карциномы, феохромобластомы и комбинированной феохромобластомы, серозной карциномы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, смешанной карциномы яичников, перитонеальной серозной карциномы, аденокарциномы протоки молочной железы, лейомиосаркомы матки, эндометриоидной аденокарциномы матки, злокачественной смешанной мюллеровой опухоли матки, глиобластомы, анапластической глиомы, олигодендроглиомы, десмопластической мелкокристаллической опухоли, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, карциномы слюнной железы, сердечной ангиосаркомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, инвазивной тимомы, и веретенноклеточной саркомы.

163. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/неу, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, с-MET ингибитора, ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

164. Способ по пункту 163, в котором MET ингибитор представляет собой ингибитор с-Met типа I.

165. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор киназы.

166. Способ по пункту 165, в котором ингибитор киназы является выбранным из группы, состоящей из: бозитиниба, 1-(6,7-Дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-[7(S)-(1-пирролидинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклогептен-2-ил]-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина, кризотиниба, форетиниба, (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида, амуватиниба, BMS-796302, кабозантиниба, глесатиниба, -(4-фторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-фенил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-илокси)фенил]-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-карбоксамида, N-[4-[(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида, гилтеритиниба, [3-(2-[[3-Фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, дуберматиниба, транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанола, 3-[3-[4-(морфолин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-дион гидрохлорида, сунитиниба, 12A11, Mab173, YW327,6S2, D9, E8, мерестиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида, капматиниба, NVP-BVU972, AMG 337, глуметиниба, саволитиниба, и тепотиниба.

167. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы, состоящей из: дексаметазона, цитарабина, иматиниба, лапатиниба, цетуксимаба, эрлотиниба, алпелисиба, цисплатина, сунитиниба, метформина, анти-PD1 антитела, и доцетаксела.

168. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR.

169. Способ уменьшения иммунной толерантности у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

170. Способ ингибирования ангиогенеза у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

171. Способ супрессирования резистентности к терапевтическому агенту у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества (i) соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52, и (ii) терапевтического агента, при этом терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/неу, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, с-MET ингибитора, ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

172. Способ по пункту 171, в котором с-Met ингибитор представляет собой ингибитор с-Met типа I.

173. Способ по пункту 171, в котором (i) соединение по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по пункту 37, и (ii) терапевтический агент, вводятся субъекту фактически в то же время.

174. Способ по пункту 173, в котором (i) соединение по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по пункту 37, и (ii) терапевтический агент, сформулированы в одну дозированную форму.

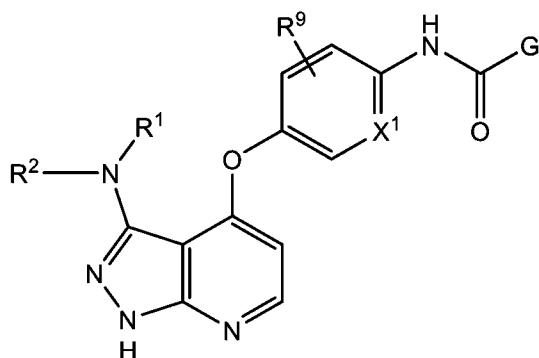
175. Способ по пункту 171, в котором (i) соединение по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по пункту 37, вводится субъекту перед введением (ii) терапевтического агента субъекту.

176. Способ по пункту 171, в котором (ii) терапевтический агент вводится субъекту перед введением (i) соединения по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 37, субъекту.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



I

или его стереоизомер, таутомер и фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>1</sup> представляет собой CH или N;

R<sup>1</sup> представляет собой водород или C1-C6 алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой

(a) водород,

(b) C1-C6 алкил,

(c) гидроксис1-с6 алкил,

(d) дигидроксис2-с6 алкил,

(e) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH,

(f) (ди-с1-с6 алкокси)с2-с6 алкил-,

(g) (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

(h) Cys<sup>1</sup>,

(i) Cys<sup>2</sup>,

(j) (hetCys<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

(k) (Ar<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

(l) (hetAr<sup>1</sup>)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, или

(m) (HOSO<sub>3</sub>)с1-с6 алкил-;

Cys<sup>1</sup> представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями независимо выбранными из

галогена, гидрокси, C1-C3 алкил, гидроксиC1-C3 алкил, C1-C3 алкокси, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил- и R'R''NC(=O)-;

R' и R'' независимо представляют собой водород или C1-C6 алкил;

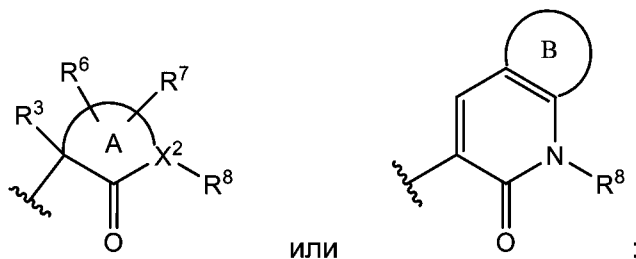
Cyc<sup>2</sup> представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из C1-C3 алкила, (C1-C3 алкокси)C1-C63 алкила- и гидрокси C1-C3 алкила-;

hetCyc<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо, выбранных из O, N, S и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил;

hetAr<sup>1</sup> представляет собой пиридил;

G представляет собой



X<sup>2</sup> представляет собой C или N;

Кольцо A, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно имеющее дополнительные 1-2 кольцевых атома азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой N и имеет один кольцевой атом азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой C;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, метил, или отсутствует;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, гидрокси C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>, при условии, что, когда R<sup>6</sup> представляет собой галоген и находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с фрагментом -NHC(=O)- формулы I, то R<sup>6</sup> не представляет собой галоген, и

R<sup>7</sup> представляет собой водород, C1-C6 алкил, оксо или тиоксо,

или необязательно, когда R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> находятся на одном и том же атоме углерода, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

hetCyc<sup>2</sup> представляет собой 4-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, и необязательно замещенный C1-C6 алкил;

Кольцо В, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое, кольцо необязательно замещенное оксо, или 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН;

R<sup>8</sup> представляет собой Ar<sup>2</sup>, hetAr<sup>2</sup>, C3-C6 циклоалкил, hetCyc<sup>3</sup> или C1-C6 алкил;

Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

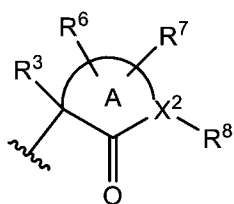
hetAr<sup>2</sup> представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C1-C2 алкила и C1-C2 алкокси;

hetCyc<sup>3</sup> представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом кислорода;

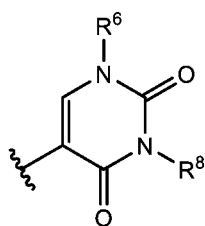
и

R<sup>9</sup> представляет собой водород или галоген.

2. Соединение по пункту 1, в котором G представляет собой



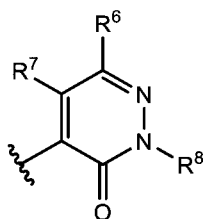
3. Соединение по пункту 2, в котором X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и R<sup>7</sup> представляет собой оксо, где G имеет формулу A-1



A-1

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, гидроксиC1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>.

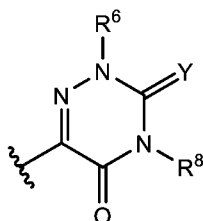
4. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой водород, где G имеет формулу A-2



A-2,

в которой  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, или C3-C6 циклоалкил и  $R^7$  представляет собой водород.

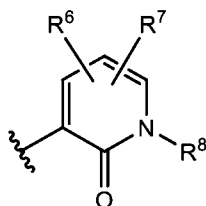
5. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и  $R^7$  представляет собой оксо или тиооксо, где G имеет формулу A-4



A-4,

в которой Y представляет собой O или S и  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил.

6. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, при этом G имеет формулу A-3



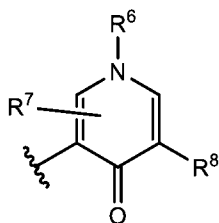
A-3,

в которой;

$R^6$  представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, или C3-C6 циклоалкил, при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежному к углероду, связанному с  $-NHC(=O)-$  фрагментом формулы I, то  $R^6$  не представляет собой галоген; и

$R^7$  представляет собой водород.

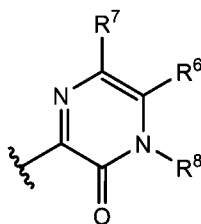
7. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой C,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, где G имеет формулу A-5



A-5

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил и  $R^7$  представляет собой водород.

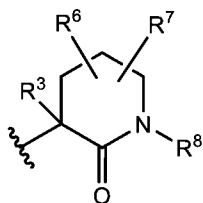
8. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, при этом G имеет формулу A-6



A-6,

$R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород.

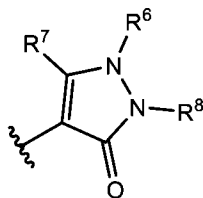
9. Соединение по пункту 2, в котором  $R^3$  представляет собой водород или метил, и кольцо А представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, при этом G имеет формулу



A-7,

в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород, или  $R^6$  и  $R^7$  находятся на одном и том же атоме углерода, и  $R^6$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода, к которому они являются присоединенными образуют циклопропильное кольцо.

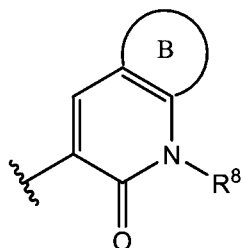
10. Соединение по пункту 2, в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо А представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, при этом G имеет формулу A-8



A-8

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил и  $R^7$  представляет собой водород или C1-C6 алкил.

11. Соединение по пункту 1, при этом G представляет собой



12. Соединение по пункту 11, в котором кольцо В представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо.

13. Соединение по пункту 11, в котором кольцо В представляет собой 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное ОН.

14. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой водород.

15. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой C1-C6 алкил.

16. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой гидроксис1-с6 алкил.

17. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой дигидроксис2-с6 алкил.

18. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный ОН.

19. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (ди-с1-с6 алкокси)с2-с6 алкил-.

20. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (с1-с6 алкокси)с1-с6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

21. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой  $Suc^1$ .

22. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой  $Suc^2$ .

23. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (hetCyc<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

24. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (Ar<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

25. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (hetAr<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной ОН.

26. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-13, в котором  $R^2$  представляет собой (HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-.

27. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой Ar<sup>2</sup>.

28. Соединение по пункту 27, при этом Ar<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами.

29. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой HetAr<sup>2</sup>.

30. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой C3-C6 циклоалкил.

31. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой HetCyc<sup>3</sup>.

32. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-26, в котором  $R^8$  представляет собой C1-C6 алкил.

33. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором X<sup>1</sup> представляет собой СН.



34. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $X^1$  представляет собой N.

35. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $R^9$  представляет собой водород.

36. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-32, в котором  $R^9$  представляет собой галоген.

37. Соединение по пункту 36, в котором  $R^9$  представляет собой фтор.

38. Соединение по какому-либо одному из пунктов 1-37, в котором  $R^1$  представляет собой водород.

39. Соединение по пункту 1, выбранное из Примеров 1-201.

40. Соединение по пункту 1, в котором:

$X^1$  представляет собой NH или N;

$R^1$  представляет собой водород или C1-C6 алкил;

$R^2$  представляет собой

(a) водород,

(b) C1-C6 алкил,

(c) гидроксис1-с6 алкил,

(d) дигидроксис2-с6 алкил,

(e) C1-C6 фторалкил, необязательно замещенный OH,

(g) (C1-C6 алкокси)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

(h) Cys<sup>1</sup>,

(i) Cys<sup>2</sup>,

(j) (hetCys<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

(k) (Ar<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH,

(l) (hetAr<sup>1</sup>)C1-C6 алкил-, при этом указанная алкильная часть является необязательно замещенной OH, или

(m) (HOSO<sub>3</sub>)C1-C6 алкил-;

Cyc<sup>1</sup> представляет собой 3-4-членное циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1-2, заместителями независимо выбранными из галогена, гидрокси, гидроксиC1-C3 алкила, C1-C3 алкокси, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкила-, и R'R''NC(=O)-;

R' и R'' являются независимо выбранными из C1-C6 алкила;

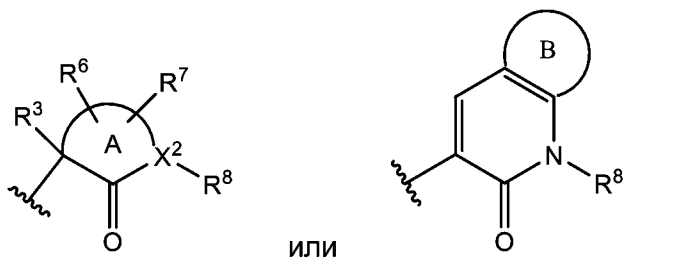
Cyc<sup>2</sup> представляет собой 5-членное циклоалкильное кольцо, замещенное 1-2 заместителями независимо выбранными из C1-C3 алкила, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкила- и гидроксиC1-C3 алкила-;

hetCyc<sup>1</sup> представляет собой 5-6-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 кольцевых гетероатома независимо выбранных из O, N и SO<sub>2</sub>, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным оксо;

Ar<sup>1</sup> представляет собой фенил;

hetAr<sup>1</sup> представляет собой пиридил;

G представляет собой



X<sup>2</sup> представляет собой C или N;

Кольцо A, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 5-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно имеет дополнительные 1-2 кольцевых атома азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой N, и имеющее один кольцевой атом азота, когда X<sup>2</sup> представляет собой C;

R<sup>3</sup> представляет собой водород или отсутствует;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, гидрокси C1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или hetCyc<sup>2</sup>, при условии, что когда R<sup>6</sup> представляет собой галоген и находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с фрагментом -NHC(=O)- формулы I, то R<sup>6</sup> не представляет собой галоген;

R<sup>7</sup> представляет собой водород, C1-C6 алкил, оксо или тиоксо;

hetCyc<sup>2</sup> представляет собой 4-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, замещенное C1-C6 алкилом;

Кольцо B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой 6-

членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо, или 6-членное ароматическое карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное OH;

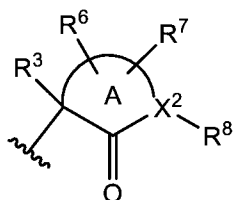
$R^8$  представляет собой  $Ar^2$ ,  $hetAr^2$ , C3-C6 циклоалкил,  $hetCyc^3$  или C1-C6 алкил;

$Ar^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена;

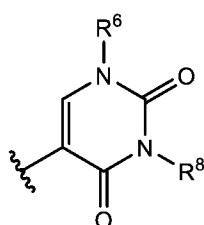
$hetAr^2$  представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-2 кольцевых атома азота, и необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C2 алкила; и

$R^9$  представляет собой водород или галоген.

41. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



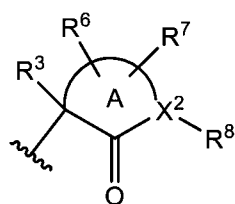
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой оксо, таким образом, что G имеет формулу A-1



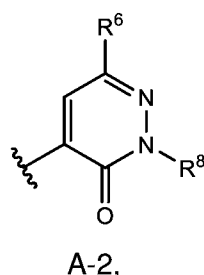
A-1

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, гидроксиC1-C6 алкил, C3-C6 циклоалкил, (C3-C6 циклоалкил)C1-C6 алкил- или  $hetCyc^2$ .

42. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой

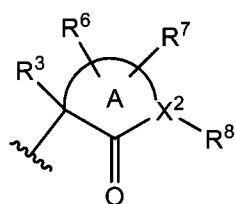


в которой  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, и  $R^7$  представляет собой водород, таким образом, что G имеет формулу A-2

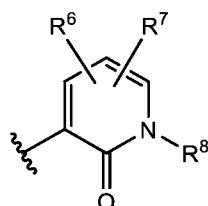


в которой  $R^6$  представляет собой водород, C1-C6 алкил, или C3-C6 циклоалкил, и  $R^7$  представляет собой водород.

43. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



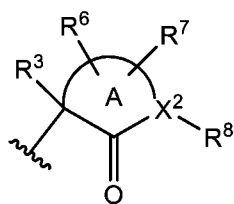
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, таким образом, что G имеет формулу A-3



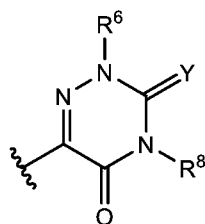
A-3

в которой  $R^6$  представляет собой галоген, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, или C3-C6 циклоалкил,  $R^7$  представляет собой водород, при условии, что когда  $R^6$  находится на кольцевом атоме углерода, смежном к углероду, связанного с  $-NHC(=O)-$  фрагментом формулы II, затем  $R^6$  не представляет собой галоген.

44. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



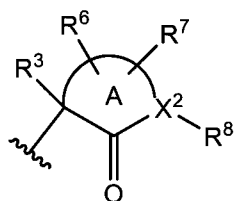
в котором X<sup>2</sup> представляет собой N, R<sup>3</sup> отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, и R<sup>7</sup> представляет собой оксо или тиюксо, таким образом, что G имеет формулу A-4



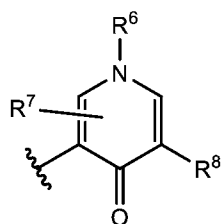
A-4,

в которой Y представляет собой O или S, R<sup>6</sup> представляет собой C1-C6 алкил.

45. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



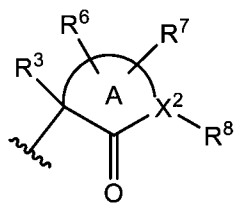
в котором X<sup>2</sup> представляет собой C, R<sup>3</sup> отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-5



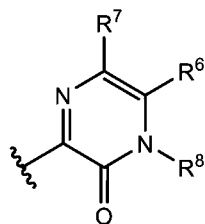
A-5

в которой R<sup>6</sup> представляет собой C1-C6 алкил, и R<sup>7</sup> представляет собой водород.

46. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



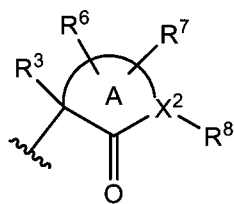
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее два дополнительных кольцевых атома азота, таким образом, что G имеет формулу A-6



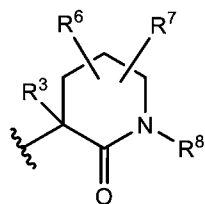
A-6

в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород.

47. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



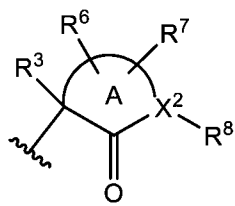
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  представляет собой водород или метил, и кольцо A представляет собой 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-7



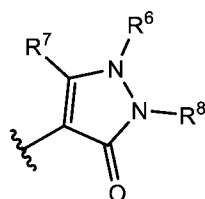
A-7,

в которой  $R^6$  и  $R^7$  представляют собой водород.

48. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



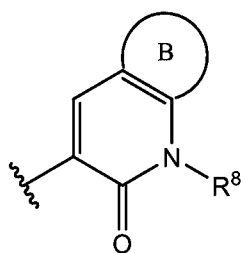
в котором  $X^2$  представляет собой N,  $R^3$  отсутствует, кольцо A представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее дополнительный кольцевой атом азота, таким образом, что G имеет формулу A-8



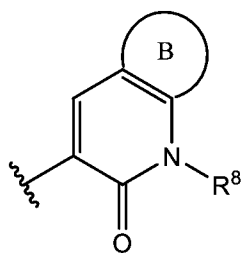
#### A-8

в которой  $R^6$  представляет собой C1-C6 алкил, и  $R^7$  представляет собой водород или C1-C6 алкил.

49. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



50. Соединение по пункту 40, при этом G представляет собой



в котором кольцо B представляет собой 6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное оксо.

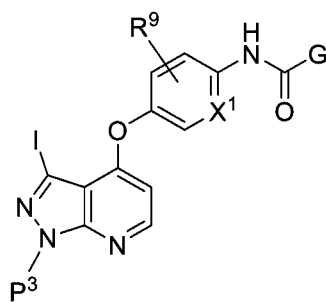
51. Соединение по пункту 40, в котором соединение представляет собой соединение из примера № 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,

24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 128, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, или 197, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, как определено в любом из пунктов 1 – 51, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

53. Способ получения соединения по пункту 1, включающий:

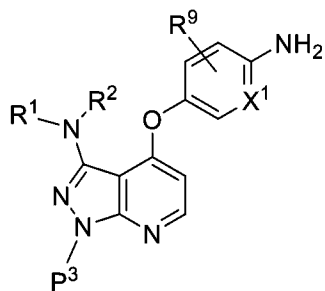
(a) взаимодействие соединения, имеющего формулу



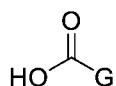
в котором  $X^1$ , G, и  $R^9$  являются такими, как определяется в пункте 1 и  $P^3$  представляет собой защитную группу для аминогруппы, с реагентом, имеющим формулу  $R^1R^2NH$ , в котором  $R^1$  и  $R^2$  являются такими, как определяется в пункте 1, и при этом если фрагмент  $R^2$  содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, в присутствии меди(I) йодида и или в присутствии основания и 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты, или в присутствии лиганда и основания, с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, и удалением гидроксильной группы, если присутствует; или

(b) взаимодействие соединения, имеющего формулу:





в котором R<sup>9</sup> и X<sup>1</sup> являются такими, как определяется в пункте 1, P<sup>3</sup> представляет собой защитную группу для аминогруппы, и R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> являются такими, как определяется в пункте 1, при этом если фрагмент R<sup>2</sup> содержит гидроксильную группу, то гидроксильная группа является необязательно защищенной защитной группой для гидроксила, с реагентом, имеющим формулу



при этом G является таким, как определяется в пункте 1, в присутствии конденсированных реагентов, с последующим удалением защитной группы для аминогруппы, и удалением гидроксильной группы, если присутствует; и необязательно образование его фармацевтически приемлемой соли.

54. Способ лечения рака у пациента, который в этом нуждается, где способ включает введение пациенту эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

55. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, c-MET-ассоциированный рак, или оба, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, c-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

56. Способ лечения пациента, имеющего рак, где способ включает:

(а) идентифицирование пациента, как такого, что имеет TAM-ассоциированный рак, c-MET-ассоциированный рак, или оба; и

(b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

57. Способ уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

58. Способ уменьшения риска развития метастаз или дополнительных метастаз у пациента, имеющего рак, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба; и

(b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

59. Способ уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, где способ включает введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован ТАМ-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

60. Способ уменьшения миграции и/или инвазии раковой клетки у пациента, имеющего рак, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет TAM-ассоциированный рак, c-MET-ассоциированный рак, или оба; и

(b) введение пациенту, идентифицированному как такой, что имеет TAM-ассоциированный рак, c-MET-ассоциированный рак, или оба, терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

61. Способ по какому-либо одному из пунктов 54-60, где способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

62. Способ по пункту 61, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или терапия являются выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, ингибитора киназы, химиотерапии, лучевой терапии, и хирургии.

63. Способ по какому-либо одному из пунктов 54-60, в котором пациент ранее получал лечение по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом и предыдущее лечение по меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом было неуспешным.

64. Способ по пункту 63, в котором у пациента ранее развилась резистентность к одному или нескольким из по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

65. Способ по какому-либо одному из пунктов 61, 63, или 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы, состоящей из: химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/neu, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, ингибитора MET,

ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

66. Способ по пункту 65, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор киназы, и у пациента ранее развилась резистентность к ингибитору киназы.

67. Способ по пункту 66, в котором ингибитор киназы является выбранным из группы, состоящей из: бозитиниба, 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-[7(S)-(1-пиролидинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензоциклогептен-2-ил]-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина, кризотиниба, форетиниба, (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамида, амуватиниба, BMS-796302, кабозантиниба, глесатиниба, 2-(4-фторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-фенил-1H-пиороло[2,3-b]пиридин-4-илокси)фенил]-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамида, N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида, гилтеритиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, дуберматиниба, транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил]циклогексанола, 3-[3-[4-(морфолин-4-илметил)-1H-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-диона гидрохлорида, сунитиниба, 12A11, Mab173, YW327,6S2, D9, E8, мерестиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, дуберматиниба, N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1H-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорида, кризотиниба, капматиниба, NVP-BVU972, AMG 337, бозитиниба, глуметиниба, саволитиниба, и тепотиниба.

68. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает дексаметазон, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к дексаметазону.

69. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цитарабин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цитарабину.

70. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает иматиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к иматинибу.

71. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает лапатиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к лапатинибу.

72. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цетуксимаб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цетуксимабу.

73. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает эрлотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к эрлотинибу.

74. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает алпелисиб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к алпелисибу.

75. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает цисплатин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к цисплатину.

76. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает сунитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к сунитинибу.

77. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает метформин, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к метформину.

78. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает анти-PD1 антитело, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к анти-PD1 антителу.

79. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает доцетаксел, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к доцетакселу.

80. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор EGFR, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к ингибитору EGFR.

81. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает кризотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к кризотинибу.

82. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает капматиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к капматинибу.

83. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает NVP-BVU972, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к NVP-BVU972.

84. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает AMG 337, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к AMG 337.

85. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает бозитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к AMG 337.

86. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает глуметиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к глуметинибу.

87. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает саволитиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к саволитинибу.

88. Способ по пункту 64, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает тепотиниб, и пациент демонстрирует ранее развитую резистентность к тепотинибу.

89. Способ выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба, способ выбора соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по пункту 52 для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба.

90. Способ выбора лечения для пациента, где способ включает:

(a) идентифицирование пациента, как такого, что имеет TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба; и

(b) выбор соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52 для пациента, идентифицированного как такой, что имеет TAM-ассоциированный рак, с-MET-ассоциированный рак, или оба.

91. Способ по какому-либо одному из пунктов 55-90, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным TAM-ассоциированный рак.

92. Способ по какому-либо одному из пунктов 55-90, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным как TAM-ассоциированный рак, так и с-MET-ассоциированный рак.

93. Способ по какому-либо одному из пунктов 55-90, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным с-MET-ассоциированный рак.

94. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, глиомы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, мантийноклеточной лимфомы, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, саркомы Капоши, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака мозга, и немелкоклеточного рака легких.

95. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию TAM-киназы.

96. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий эктопическую экспрессию TAM-киназы.

97. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию TYRO3 протеин.

98. Способ по пункту 97, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), множественной миеломы, рака легких, меланомы, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака щитовидной железы, шванномы, рака поджелудочной железы, и рака мозга.

99. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию AXL протеина.



100. Способ по пункту 99, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака пищевода, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, остеосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, рака почки, немелкоклеточного рака легких, и тройного негативного метастатического рака молочной железы.

101. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию MER протеина.

102. Способ по пункту 101, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), Т-клеточной острой лимфобластмой лейкемии (T-ALL), рака легких, глиомы, меланомы, рака предстательной железы, шванномы, мантийноклеточной лимфомы, рабдомиосаркомы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака желудка, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака печени, рака толстой кишки, и рака молочной железы.

103. Способ по пункту 91 или 92, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитного протеина или AXL-MBIP слитного протеина.

104. Способ по пункту 92 или 93, в котором субъект, у которого является идентифицированным или диагностированным с-MET-ассоциированный рак.

105. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую активность с-Met-киназы.

106. Способ по пункту 105, в котором мутация, повышающая активность с-Met-киназы в результате приводит к одному или нескольким аминокислотных замещений в с-Met-киназе.

107. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую экспрессию с-Met в клетке млекопитающего.

108. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, обеспечивающую увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего.

109. Способ по пункту 108, в котором мутация, обеспечивающая увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего, представляет собой мутацию, которая в результате приводит к с-Met пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК.

110. Способ по пункту 104, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий MET-генную амплификацию.

111. Способ по пункту 110, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой с-MET-ассоциированный рак, имеющий резистентность к ингибитору с-Met типа I.

112. Способ по какому-либо одному из пунктов 104-111, в котором с-Met-ассоциированный рак является выбранным из группы из рака желудочно-кишечного тракта (GI), рака желудка, колоректальной аденокарциномы, колоректальной карциномы (CRC), немелкоклеточного рака легких (NSCLC), гепатоклеточной карциномы (HCC), наследственной папиллярной карциномы почки (HPRC), папиллярной почечной карциномы, меланомы, аденокарциномы

желудка, аппендикулярной аденокарциномы, дуоденальной аденокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы легких, папиллярной карциномы щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, саркомы Юинга, аденокарциномы предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и шейки матки, почечно-клеточной карциномы, феохромобластомы и комбинированной феохромобластомы, серозной карциномы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, смешанной карциномы яичников, перитонеальной серозной карциномы, аденокарциномы протоки молочной железы, лейомиосаркомы матки, эндометриоидной аденокарциномы матки, злокачественной смешанной мюллеровой опухоли матки, глиобластомы, анапластической глиомы, олигодендроглиомы, десмопластической мелкокристаллической опухоли, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, карциномы слюнной железы, сердечной ангиосаркомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, инвазивной тимомы, и веретенноклеточной саркомы.

113. Способ выбора лечения для пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента пациенту;

(b) после (a), обнаружение повышенной экспрессии, уровня, и/или активности TAM-киназы и/или c-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента; и

(c) после (b), выбор соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по пункту 52 для пациента.

114. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован рак, одной или нескольких доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента;

(b) после (a), обнаружение повышения экспрессии, уровня и/или активности TAM-киназы и/или c-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента; и

(с) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

115. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(а) обнаружение повышения экспрессии, уровня и/или активности ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, и которому предварительно вводились одна или несколько доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента; и

(b) после (а), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

116. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента, и который был идентифицирован как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, имеющую повышенную экспрессию, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52 пациенту.

117. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(а) выбор пациента, у которого идентифицирована или диагностирована повышенная экспрессия, уровень, и/или активность ТАМ-киназы и/или с-Met-киназы в раковой клетке или иммунной клетке; и

(b) после (а), введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

118. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, где способ включает:

(а) выбор пациента, у которого идентифицирован или диагностирован рак, которому предварительно вводились одна или несколько доз по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента, и идентифицированному как такой, что имеет раковую клетку или иммунную клетку, имеющую повышенную экспрессию, уровень, и/или активность TAM-киназы и/или c-Met-киназы; и

(b) после (а), введение выбранному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

119. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность TAM-киназы является обнаруженной в раковой клетке или иммунной клетке.

120. Способ по пункту 116-118, в котором пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, имеющая повышенную экспрессию, уровень, и/или активность TAM-киназы.

121. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность TAM-киназы и c-Met-киназы является обнаруженными в раковой клетке или иммунной клетке.

122. Способ по какому-либо одному из пунктов 116-118, в котором пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, имеющая повышенную экспрессию, уровень, и/или активность TAM-киназы и c-Met-киназы.

123. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность c-Met-киназы является обнаруженной в раковой клетке или иммунной клетке.

124. Способ по какому-либо одному из пунктов 116-118, в котором пациент является таким, у которого идентифицирована или диагностирована раковая клетка или иммунная клетка, имеющая повышенную экспрессию, уровень, и/или активность с-Met-киназы.

125. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-115 та 119-122, в котором повышенная экспрессия, уровень, и/или активность TAM-киназы в раковой клетке или иммунной клетке является результатом хромосомной транслокации, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитного протеина или AXL-MBIP слитного протеина.

126. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, одной или нескольких доз ингибитора TAM-киназы;

(b) после (a), обнаружение резистентности к ингибитору TAM-киназы у пациента, имеющего TAM-ассоциированный рак; и

(c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

127. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) обнаружение резистентности к ингибитору TAM-киназы у пациента, имеющего TAM-ассоциированный рак, который предварительно вводился пациенту; и

(b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

128. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован TAM-ассоциированный рак, и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору TAM-киназы, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по

какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

129. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) введение пациенту, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, одной или нескольких доз ингибитора с-Met-киназы;

(b) после (a), обнаружение резистентности с-MET-ассоциированного рака у пациента к ингибитору с-Met-киназы; и

(c) после (b), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

130. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак, где способ включает:

(a) обнаружение резистентности с-MET-ассоциированного рака у пациента к ингибитору с-MET-киназы, который предварительно вводился пациенту; и

(b) после (a), введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

131. Способ лечения пациента, у которого идентифицирован или диагностирован с-MET-ассоциированный рак и определенного, как такой, что имеет ранее развитую резистентность к ингибитору с-MET-киназы, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

132. Способ по пункту 131, в котором с-Met ингибитор представляет собой ингибитор с-Met типа I.

133. Способ по пункту 113, в котором стадия (c) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

134. Способ по пункту 114, в котором стадия (с) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

135. Способ по пункту 115, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

136. Способ по пункту 116, где способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

137. Способ по пункту 119, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

138. Способ по пункту 118, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

139. Способ по пункту 126, в котором стадия (с) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

140. Способ по пункту 127, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

141. Способ по пункту 128, где способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

142. Способ по пункту 129, в котором стадия (с) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.



143. Способ по пункту 130, в котором стадия (b) дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

144. Способ по пункту 131, который дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента.

145. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, глиомы, рака поджелудочной железы, рака пищевода, мантийноклеточной лимфомы, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, саркомы Капоши, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, эозинофильной аденомы, рака мочевыводящих путей, рака почки, рака толстой кишки, рака головы и шеи, рака мозга, и немелкоклеточного рака легких.

146. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию TAM-киназы.

147. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий эктопическую экспрессию TAM-киназы.

148. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию TYRO3 протеина.

149. Способ по пункту 148, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), множественной миеломы, рака легких, меланомы, рака предстательной железы, эндометриального рака, рака щитовидной железы, шванномы, рака поджелудочной железы и рака мозга.

150. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию AXL протеина.

151. Способ по пункту 150, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST), острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), хронической миелоидной лейкемии (CML), В-В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), рака легких, глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака пищевода, меланомы, плоскоклеточного рака кожи, эндометриального рака, рака яичников, плоскоклеточной карциномы ротовой полости, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака почки, шванномы, мезотелиомы, остеосаркомы, эритроидной лейкемии, рака толстой кишки, рака печени, почечно-клеточной карциномы, рака почки, немелкоклеточного рака легких, и тройного негативного метастатического рака молочной железы.

152. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором TAM-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий чрезмерную экспрессию или эктопическую экспрессию MER-протеина.

153. Способ по пункту 152, в котором TAM-ассоциированный рак является выбранным из группы, состоящей из: острой миелоидной лейкемии (AML), острой лимфоцитарной лейкемии (ALL), В-клеточной хронической миелоидной лейкемии (B-CLL), Т-В-клеточной острой лимфобластомной лейкемии (T-ALL), рака легких, глиомы, меланомы, рака предстательной железы, шванномы, мантийноклеточной лимфомы, рабдомиосаркомы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака желудка, эозинофильной аденомы, рака

мочевыводящих путей, рака почки, рака печени, рака толстой кишки, и рака молочной железы.

154. Способ по какому-либо одному из пунктов 126-128 и 145, в котором ТАМ-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий хромосомную транслокацию, которая в результате приводит к экспрессии TMEM87B-MERTK слитного протеина или AXL-MBIP слитного протеина.

155. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую активность с-Met-киназы.

156. Способ по пункту 155, в котором мутация, повышающая активность с-Met-киназы, в результате приводит к одному или нескольким аминокислотным замещениям в с-Met-киназе.

157. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, повышающую экспрессию с-Met в клетке млекопитающего.

158. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий мутацию, обеспечивающую увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего.

159. Способ по пункту 158, в котором мутация, обеспечивающая увеличенный период полувыведения с-Met-киназы в клетке млекопитающего, представляет собой мутацию, которая в результате приводит к с-Met пропуску экзона 14 во время сплайсинга мРНК.

160. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, имеющий MET-генную амплификацию.

161. Способ по пункту 160, в котором с-MET-ассоциированный рак представляет собой рак, который является резистентным к ингибитору с-Met типа I.

162. Способ по какому-либо одному из пунктов 129-131 и 155-161, в котором с-Met-ассоциированный рак является выбранным из группы из рака желудочно-кишечного тракта (GI), рака желудка, колоректальной аденокарциномы, колоректальной карциномы (CRC), немелкоклеточного рака легких (NSCLC), гепатоклеточной карциномы (HCC), наследственной папиллярной карциномы почки (HPRC), папиллярной карциномы почки, меланомы, аденокарциномы желудка, аппендикулярной аденокарциномы, дуоденальной аденокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, аденокарциномы легких, папиллярной карциномы щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, саркомы Юинга, аденокарциномы предстательной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и шейки матки, почечно-клеточной карциномы, феохромобластомы и композитной феохромобластомы, серозной карциномы яичников, светлоклеточной карциномы яичников, смешанной карциномы яичников, перитонеальной серозной карциномы, аденокарциномы протоки молочной железы, лейомиосаркомы матки, эндометриоидной аденокарциномы матки, злокачественной смешанной мюллеровой опухоли матки, глиобластомы, анапластической глиомы, олигодендроглиомы, десмопластической мелкокристаллической опухоли, плоскоклеточной карциномы прямой кишки, карциномы слюнной железы, сердечной ангиосаркомы, желудочно-кишечной стромальной опухоли, инвазивной тимомы, и веретенноклеточной саркомы.

163. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/неу, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, с-MET ингибитора, ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

164. Способ по пункту 163, в котором МЕТ ингибитор представляет собой ингибитор с-Met типа I.

165. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент включает ингибитор киназы.

166. Способ по пункту 165, в котором ингибитор киназы является выбранным из группы, состоящей из: бозитиниба, 1-(6,7-Дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-[7(S)-(1-пирролидинил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклогептен-2-ил]-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина, кризотиниба, форетиниба, (N-[4-(2-амино-3-хлорпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид, амуватиниба, BMS-796302, кабозантиниба, глесатиниба, -(4-фторфенил)-N-[3-фтор-4-(3-фенил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-илокси)фенил]-1,5-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-карбоксамид, N-[4-[(6,7-Диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорида, гилтеритиниба, [3-(2-[[3-Фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, дуберматиниба, транс-4-[2-(бутиламино)-5-[4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фенил]-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил]циклогексанола, 3-[3-[4-(морфолин-4-илметил)-1Н-пиррол-2-илметил]-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-5-илметил]тиазолидин-2,4-дион гидрохлорида, сунитиниба, 12A11, Mab173, YW327,6S2, D9, E8, мерестиниба, [3-(2-[[3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино]-5-метил-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)фенил]ацетонитрила, N-[4-[(6,7-диметоксихинолин-4-ил)окси]-3-фторфенил]-4-этокси-1-(4-фтор-2-метилфенил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорида, капматиниба, NVP-BVU972, AMG 337, глуметиниба, саволитиниба, и тепотиниба.

167. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент является выбранным из группы, состоящей из: дексаметазона, цитарабина, иматиниба, лапатиниба, цетуксимаба, эрлотиниба, алпелисиба, цисплатина, сунитиниба, метформина, анти-PD1 антитела, и доцетаксела.

168. Способ по какому-либо одному из пунктов 113-116, 118, и 133-144, в котором по меньшей мере один дополнительный противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR.

169. Способ уменьшения иммунной толерантности у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

170. Способ ингибирования ангиогенеза у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52.

171. Способ супрессирования резистентности к терапевтическому агенту у субъекта, который в этом нуждается, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества (i) соединения по какому-либо одному из пунктов 1-51 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 52, и (ii) терапевтического агента, при этом терапевтический агент является выбранным из группы, состоящей из химиотерапевтического агента, ингибитора PI-3-киназы, ингибитора EGFR, ингибитора HER2/neu, ингибитора FGFR, ингибитора ALK, ингибитора IGF1R, ингибитора VEGFR, ингибитора PDGFR, глюкокортикоида, ингибитора BRAF, ингибитора MEK, ингибитора HER4, с-MET ингибитора, ингибитора RAF, ингибитора Akt, ингибитора FTL-3, и ингибитора пути MAP-киназы.

172. Способ по пункту 171, в котором с-Met ингибитор представляет собой ингибитор с-Met типа I.

173. Способ по пункту 171, в котором (i) соединение по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по пункту 37, и (ii) терапевтический агент, вводятся субъекту фактически в тоже время.

174. Способ по пункту 173, в котором (i) соединение по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по пункту 37, и (ii) терапевтический агент, сформулированы в одну дозированную форму.

175. Способ по пункту 171, в котором (i) соединение по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по пункту 37, вводится субъекту перед введением (ii) терапевтического агента субъекту.

176. Способ по пункту 171, в котором (ii) терапевтический агент вводится субъекту перед введением (i) соединения по какому-либо одному из пунктов 1-36 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пункту 37, субъекту.