

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392464 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.01.29

(22) Дата подачи заявки  
2022.04.12

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

(54) АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА С  
МУТАЦИЯМИ EGFR

(31) 63/174,177; 63/239,089; 63/242,837;  
63/292,605

(32) 2021.04.13; 2021.08.31; 2021.09.10;  
2021.12.22

(33) US

(86) PCT/US2022/024334

(87) WO 2022/221227 2022.10.20

(71) Заявитель:  
НУВАЛЕНТ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Эндрюс Кристин Линн, Жерар  
Бодуан, Хоран Джошуа Кортни, Менте  
Скот Ричард, Пелиш Генри Ефрем,  
Шаир Мэттью Д., Сунь Юйтин,  
Тангпирачайкул Анупонг (US)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты аминзамещенные гетероароматические соединения, такие как 4-аминохиназолины, фармацевтически приемлемые соли соединений и их фармацевтические композиции. Также раскрыты способы лечения или профилактики рака с использованием аминзамещенных гетероароматических соединений, фармацевтически приемлемых солей соединений и их фармацевтических композиций.

A1

202392464

202392464

A1

## **АМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА С МУТАЦИЯМИ EGFR**

### **РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительным заявкам на патент США №№. 63/174,177, поданной 13 апреля 2021 г.; 63/239,089, поданной 31 августа 2021 г.; 63/242,837, поданной 10 сентября 2021 г.; и 63/292,605, поданной 22 декабря 2021 г., содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Рецепторные тирозинкиназы (РТК) представляют собой белки клеточной поверхности, которые передают внеклеточные сигналы, такие как сигналы роста, в клетку посредством киназной активности. РТК регулируют многие важнейшие биологические процессы, включая развитие, пролиферацию и клеточный гомеостаз. Аберрации в передаче сигналов РТК могут вызывать неконтролируемую пролиферацию клеток, что в конечном итоге приводит к развитию рака.

Белки семейства рецепторов эпидермального фактора роста человека (HER) являются одними из первых РТК, которые были идентифицированы и ассоциированы с раком. HER также известен как ErbB, название, происходящее от вирусного гомолога онкогена эритробластога В. Семейство HER состоит из 4 членов: EGFR/HER1/ErbB1, HER2/ErbB2, HER3/ErbB3 и HER4/ErbB4. Они разделяют высокородственные структуры, включающие внеклеточный домен, связывающий лиганды, однопроходный трансмембранный домен и внутриклеточный киназный домен. Для EGFR (например, EGF и TGF- $\alpha$ ) и HER3/HER4 (например, нейрегулины) идентифицировано несколько лигандов, тогда как для HER2 лиганды не известны. При активации HER-рецепторы образуют гомо- или гетеродимеры, катализирующие последующий путь передачи сигнала через митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K) и другие пути.

Дисрегуляция EGFR является отличительной чертой многих видов рака. Раковые клетки сверхактивируют EGFR посредством различных механизмов, включая сверхэкспрессию, миссенс-мутации, вставки и делеции. EGFR часто сверхэкспрессируется во многих солидных опухолях, таких как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, глиобластома, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак головы и шеи и многие другие. Вариант EGFR 3 (EGFR vIII), несущий большую делецию

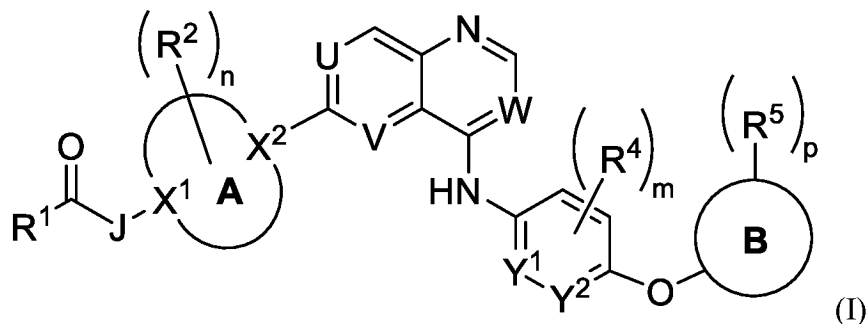
экзонов 2-7, встречается приблизительно в 30% глиобластомы. Различные активирующие мутации в EGFR обуславливают около 30% случаев НМРЛ, причем более высокая распространенность ассоциирована с гистологией аденокарциномы, некурящими, азиатами и женщинами. Эти активирующие мутации далее подразделяются на точковые мутации (преимущественно L858R в экзоне 21), короткие делеции в экзоне 19 (преимущественно E746\_A750del), короткие вставки в экзоне 20 и другие более редкие мутации, не указанные здесь. L858R, E746\_A750del и вставки в экзоне 20 составляют около 35-40%, 40-45% и 5-10% всех случаев EGFR-мутантного НМРЛ, соответственно.

Дисрегуляция HER2 также является документально подтвержденной причиной развития рака. Сверхэкспрессия HER2 встречается в 15-25% случаев рака молочной железы, представляя собой один из основных молекулярных подтипов рака молочной железы, а также при раке яичников, раке желудка, раке пищевода, раке эндометрия и раке легкого. Мутации HER2 встречаются приблизительно у 2% больных НМРЛ, но, в отличие от EGFR, в основном ограничиваются вставками экзона 20 (преимущественно A775\_G776insYVMA).

Известные агенты, применяемые для лечения онкогенных EGFR или HER2, обладают существенными недостатками, включая один или более из следующих: токсичность, возникающая при ингибировании EGFR дикого типа, ограниченная активность в центральной нервной системе (ЦНС) и недостаточная активность в отношении вставок экзона 20 и мутаций лекарственной резистентности. EGFR обладает важными эпителиальными функциями в желудочно-кишечном тракте и на коже взрослого человека, поэтому считается, что ингибирование немутированного EGFR может вызвать такие побочные реакции, как диарея и сыпь, которые являются общими сигналами безопасности для многих существующих ингибиторов EGFR. У до 60% пациентов с EGFR-мутантом и 45% пациентов с HER2-мутантом НМРЛ в течение заболевания развиваются метастазы в головной мозг, поэтому активность в ЦНС является важным фактором для разработки будущей терапии. Среди основных форм мутаций EGFR и HER2 вставки экзона 20 представляют нереализованную потребность, поскольку ни одна целенаправленная терапия не была одобрена FDA по этим показаниям. По этим причинам существует потребность в разработке нового поколения ингибиторов, которые бы щадили EGFR дикого типа, проникали через гематоэнцефалический барьер и проявляли специфическую активность в отношении вставок экзона 20 и/или мутаций лекарственной резистентности.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



где:

кольцо представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкил, алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленового мостика; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5–8-членное гетероциклическое кольцо;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

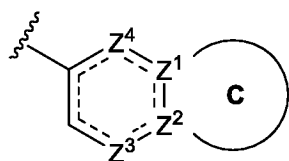
$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I) (или ее подформулы)

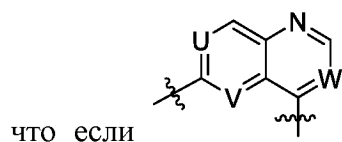
представлено, что  $V$  представляет собой  $N$ ; или кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой



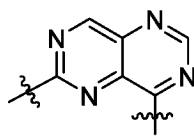
, где  $\textcircled{C}$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; каждый

$Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $C$  или  $N$ ; и любой атом кольца  $\textcircled{B}$  может быть замещен  $R^5$ , что допускается валентностью.

В одном варианте осуществления формулы (I) (или его подформулы) представлено,



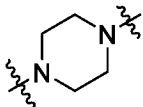
представляет собой




, кольцо

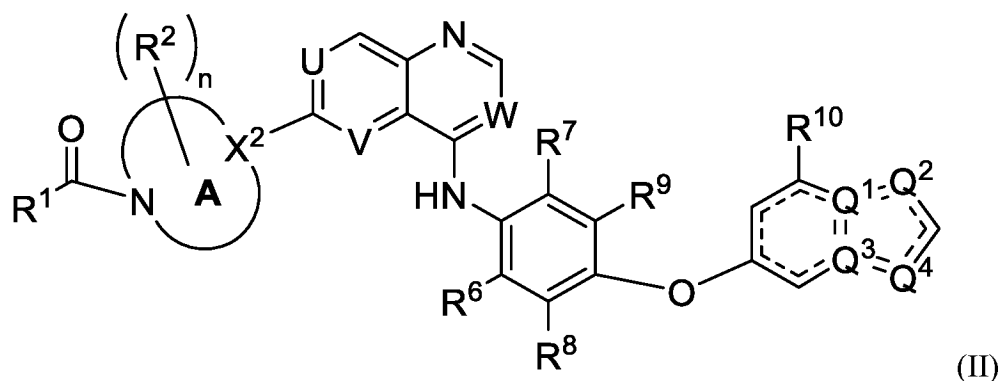


представляет

с собой , каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CR^4$ , тогда  $R^4$  в  $Y^2$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил и  $R^4$  в  $Y^1$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления  $R^4$  в  $Y^2$  представляет собой метил. В одном варианте осуществления  $R^4$  в  $Y^1$  представляет собой фтор. В одном варианте осуществления  $R^4$  в  $Y^2$  представляет собой метил и  $R^4$  в  $Y^1$  представляет собой фтор.

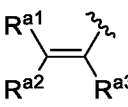
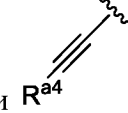
В одном варианте осуществления формулы (I) (или его подформулы) кольцо  представляет собой 6-10-членный бициклический гетероцикл или 3-5- или 7-8-членный моноциклический гетероцикл.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II) или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



где:

кольцо  представляет собой 4-7-членный гетероцикл;

$R^1$  представляет собой  или  ;

каждый из  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  и  $R^{a4}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл; или  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  соединены вместе с образованием алкенильной группы;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

или  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  соединены вместе с образованием алкенильной группы;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_{1-4}$  (например,  $C_{1-2}$ ) алкиленового мостика; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5–8-членное гетероциклическое кольцо;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

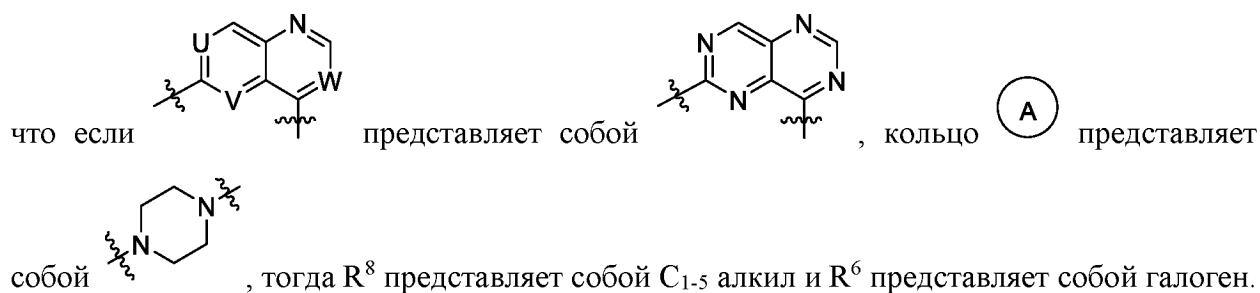
$R^{10}$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

каждый  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  независимо представляет собой  $NR^f$  или  $CR^g$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ ;

$R^f$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует; и

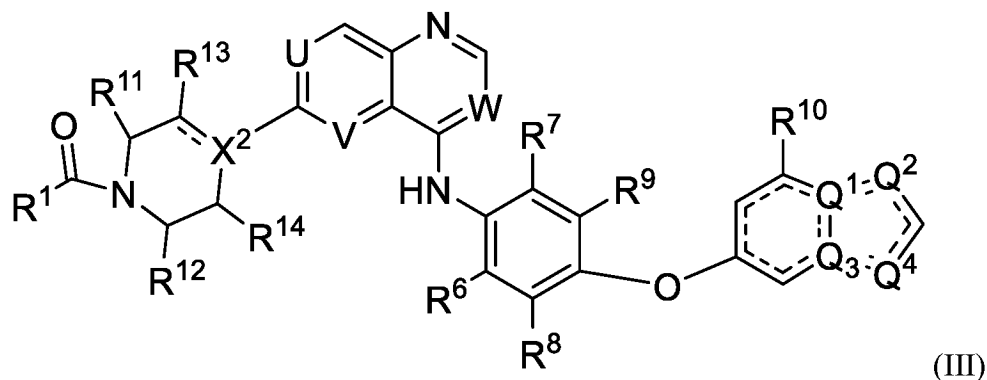
$R^g$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует.

В одном варианте осуществления формулы (II) (или его подформулы) представлено,



В одном варианте осуществления  $R^8$  представляет собой метил. В одном варианте осуществления  $R^6$  представляет собой фтор. В одном варианте осуществления  $R^8$  представляет собой метил и  $R^6$  представляет собой фтор.

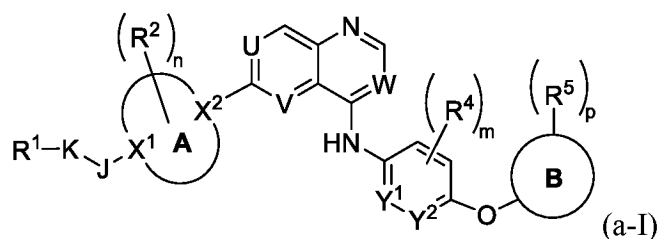
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (II) представлены соединения формулы (III) или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер:



где:

каждый  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или два негеминальных случая  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  взяты вместе с образованием  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленового мостика.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (a-I) или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



где:

кольцо **A** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкил, алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;



$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероциклил или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил;

K представляет собой связь, C=O или  $SO_2$ ;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образует  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленовый мостик; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или N;

U представляет собой  $CR^c$  или N;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

V представляет собой  $CR^d$  или N;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

W представляет собой N или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой CH,  $CR^4$  или N, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой CH или  $CR^4$ ;

$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

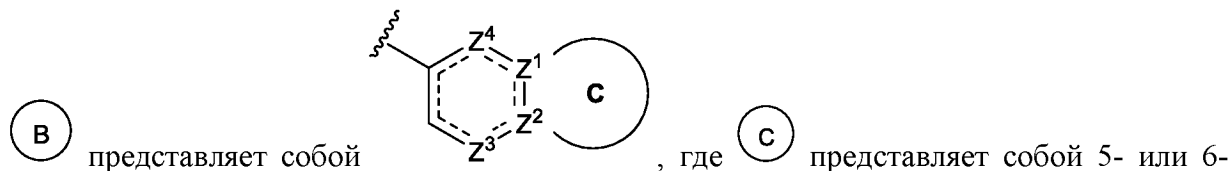
m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно

замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси; и

$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

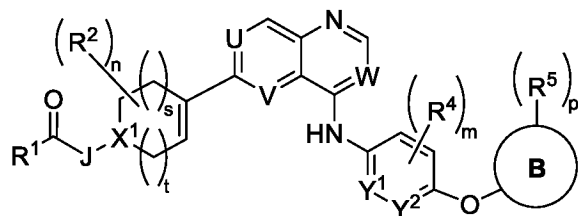
В некоторых вариантах осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) представлено, что если К представляет собой C=O; V представляет собой N или кольцо



любой атом кольца (B) может быть замещен R<sup>5</sup>, что допускается валентностью.

В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) К представляет собой связь. В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) К представляет собой C=O. В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) К представляет собой SO<sub>2</sub>.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-i) или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



(I-i)

или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру,

где:

кольцо (B) представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3-6-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN, N(R<sup>n1</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный -O-C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероциклил;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

$J$  представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой  $CH$ ; или  $J$  представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой  $N$ ;

$s$  равно 0, 1 или 2;

$t$  равно 1 или 2;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_{1-4}$  алкиленового мостика;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ; при условии, что по меньшей мере один из  $U$  и  $V$  представляет собой  $N$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

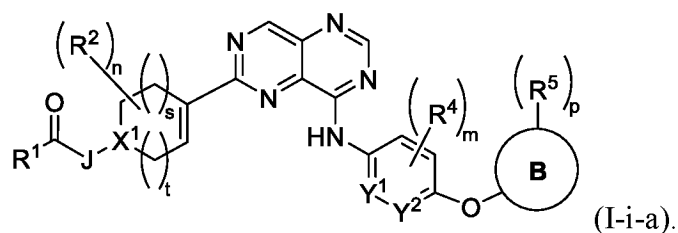
$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

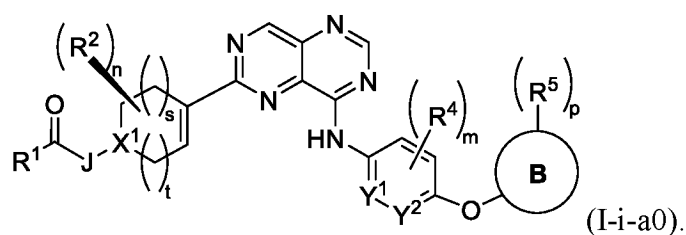
$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i) представляют собой формулу (I-i-a) или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или

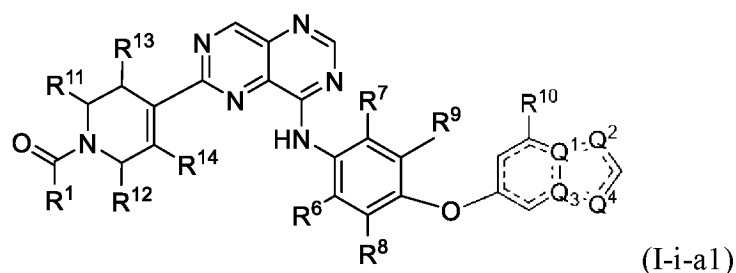
таутомер:



В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i) представляют собой формулу (I-i-a0) или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i) представляют собой формулу (I-i-a1):



или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер,  
где:

каждый  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

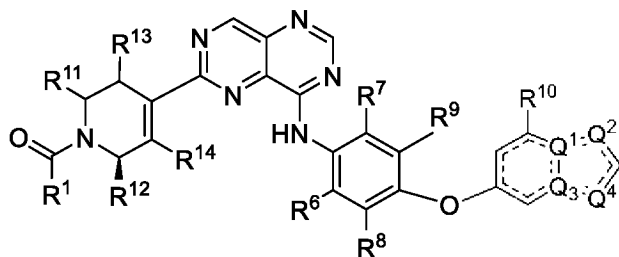
каждый  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  независимо представляет собой  $NR^f$  или  $CR^g$ , что допускается валентностью, при условии, что по меньшей мере один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ ;

$R^f$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует;

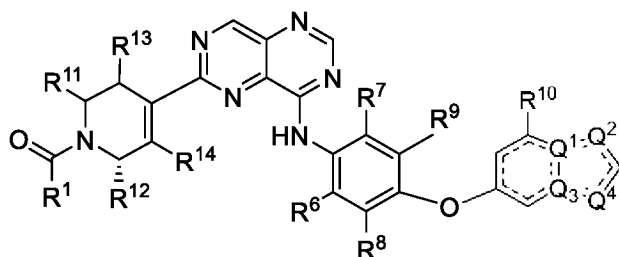
$R^g$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует; и

каждый  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или два из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  взяты вместе с образованием  $C_{1-4}$  алкиленового мостика.

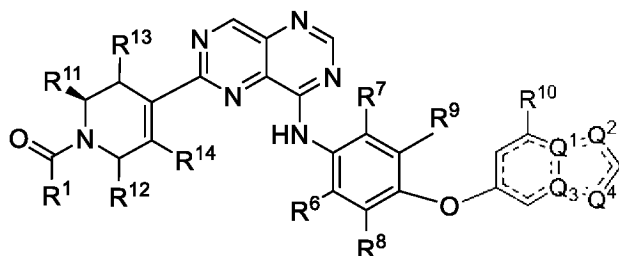
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



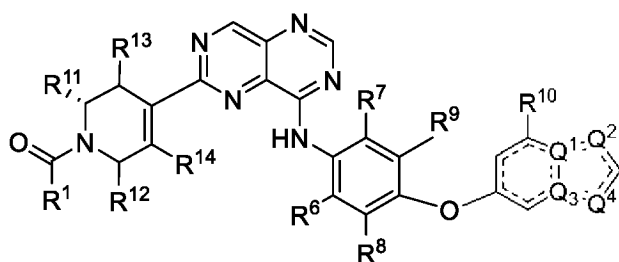
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



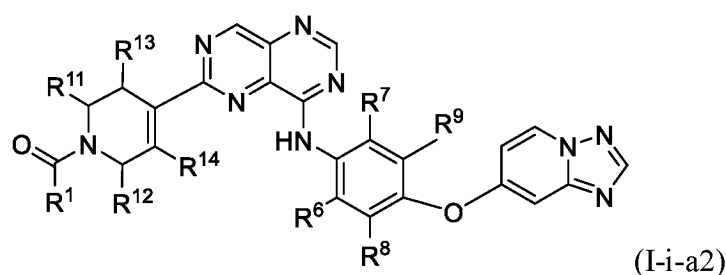
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой формулу (I-i-a2):



или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, подходящая для применения у субъекта в лечении или профилактике рака, содержащая эффективное количество любого из соединений, описанных в данном документе (например, соединение любой формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II) или (III) или его подформулы), или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для лечения или предотвращения состояния или заболевания, описанного в данном документе.

Аспект настоящего изобретения включает способы лечения рака, предусматривающие введение млекопитающему (например, субъекту человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II) или (III), или любого из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе), или фармацевтической композиции, как предусмотрено в данном документе. В определенных вариантах осуществления представлены способы лечения HER2-ассоциированного рака, предусматривающие введение млекопитающему (например, субъекту человеку), нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе (например, соединения формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II) или (III), или любого из его вариантов осуществления, раскрытых в данном документе), или

фармацевтической композиции, как предусмотрено в данном документе. В определенных вариантах осуществления субъект человек нуждается в таком лечении. В определенных вариантах осуществления у субъекта человека выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак. В определенных вариантах осуществления HER2-ассоциированный рак ассоциирован с дисрегуляцией гена HER2, киназой HER2, или экспрессией, или активностью, или уровнем любого из них. В определенных вариантах осуществления HER2-ассоциированный рак ассоциирован со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) HER2. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В определенных вариантах осуществления виды HER2-ассоциированного рака включают без ограничения немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак яичников, рак головного мозга, рак желчевыводящих путей, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак эндометрия, глиобластому, рак предстательной железы, рак кожи, опухоль пищевода, колоректальный рак, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, опухоль желчного пузыря, рак почки, рак печени, рак предстательной железы и рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления HER2-ассоциированный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления HER2-ассоциированный рак представляет собой рак молочной железы. В определенных вариантах осуществления HER2-ассоциированный рак представляет собой рак головного мозга. В определенных вариантах осуществления мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из вставки YVMA, вставки VC и вставки GSP. В определенных вариантах осуществления мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC, G778\_S779insCPG, G780\_P781dupGSP, Y772\_A775dup, G778\_P780dup, E770\_A771insGIRD, G778\_S779insLPS, M774\_A775insAYVM, G778\_S779insLPG, G778dup, G776delinsVC, M774delinsWLV, A775\_G776insSVMA и A775\_G776insI. В определенных вариантах осуществления мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC, G778\_S779insCPG и G780\_P781dupGSP. В определенных вариантах осуществления мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC и G778\_S779insCPG.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака

может предусматривать введение соединения формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II), (III) или/и их подформул со вторым терапевтическим агентом (например, иммуномодулятором или аналогом платины).

## **ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На фиг. 1-17 показаны определенные иллюстративные соединения, охватываемые настоящим изобретением.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

### *Определения*

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно подразумеваемое специалистом в области техники настоящего изобретения. Следующие ссылки дают специалисту общее определение многих терминов, используемых в этом описании: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); и Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). В контексте данного документа следующие термины имеют значения, приписываемые им ниже, если не указано иное.

В некоторых вариантах осуществления химические структуры представлены вместе с соответствующим химическим названием. В случае несоответствий преимущество имеет химическая структура, а не название.

В этом изобретении термины «содержит», «содержащий», «закрывающий», «имеющий» и т. п. могут иметь значение, приписываемое им в Патентном законе США, и могут означать «включает», «включающий» и т. п.; выражения «состоящий преимущественно из» или «состоит преимущественно» аналогичным образом имеют значение, указанные в Патентном законе США, а сам термин является открытым, что допускает присутствие более того, что указано, если основные или новые характеристики того, что указано, по существу не меняются наличием более того, что указано, но исключает варианты осуществления, соответствующие предшествующему уровню техники.

Если иное специально не указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа термин «или» следует понимать как включительный. Если иное специально не



указано или не очевидно из контекста, в контексте данного документа формы единственного числа следует понимать как включающие единственное или множественное число.

Термин «ацил» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)-, предпочтительно алкилC(O)-.

Термин «ациламино» известен в данной области техники и относится к аминогруппе, замещенной ацильной группой, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилC(O)NH-.

Термин «ацилокси» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)O-, предпочтительно алкилC(O)O-.

Термин «алкокси» относится к алкильной группе, предпочтительно к низшей алкильной группе, к которой присоединен кислород. Типичные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т. п.

Термин «алкоксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-O-алкил.

Термин «алкенил» в контексте данного документа относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, и включает как «незамещенные алкенилы», так и «замещенные алкенилы», причем последние относятся к алкенильным остаткам, имеющим заместители, замещающие атом водорода на одном или более атомах углерода алкенильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более двойных связей. Более того, такие заместители включают все заместители, которые предусмотрены для алкильных групп, как обсуждается ниже, за исключением случаев, когда этого не позволяет стабильность. Например, предусмотрено замещение алкенильной группы одним или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

«Алкильная» группа или «алкан» представляет собой неароматический углеводород с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Обычно алкильная группа с линейной или разветвленной цепью имеет от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно, от 1 до 10, если не указано иное. Примеры групп с линейной и разветвленной алкильной группой включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, пентил и октил. Алкильная группа с линейной или разветвленной цепью C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> также называется «низшей алкильной» группой.

Кроме того, термин «алкил» (или «низший алкил»), используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», причем последние относятся к алкильным остаткам, имеющим заместители, замещающие атом водорода на одном или более атомах углерода углеводородного остова. Такие заместители, если не указано иное, могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат, или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамино, сульфоамино, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что фрагменты, замещенные в углеводородной цепи, сами могут быть замещены, если это целесообразно. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорильных (включая фосфонат и фосфинат), сульфонильных (включая сульфат, сульфоамино, сульфоамино и сульфонат) и силильных групп, а также простые эфиры, алкилтио, карбонилы (включая кетоны, альдегиды, карбоксилаты и сложные эфиры),  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$  и т. п. Типичные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, алкилтио, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$  и т. п.

Термин « $\text{C}_{x-y}$ », используемый в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает группы, которые содержат от  $x$  до  $y$  атомов углерода в цепи. Например, термин « $\text{C}_{x-y}$ алкил» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкил с прямой цепью и алкил с разветвленной цепью, которые содержат от  $x$  до  $y$  атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т.д.  $\text{C}_0$  алкил обозначает водород, где группа находится в концевом положении, связь является внутренней. Термины « $\text{C}_{2-y}$ алкенил» и « $\text{C}_{2-y}$ алкинил» относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению на алкилах, описанных выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно.

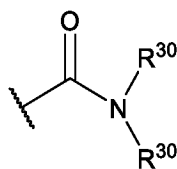
Термин «алкиламино» в контексте данного документа относится к аминогруппе, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

Термин «алкилтио» в контексте данного документа относится к тиольной группе,

замещенной алкильной группой, и может быть представлен общей формулой алкилS-

Термин «алкинил» в контексте данного документа относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, и включает как «незамещенные алкинилы», так и «замещенные алкинилы», причем последние относятся к алкинильным остаткам, имеющим заместители, замещающие на одном или более атомах углерода алкинильной группы. Такие заместители могут встречаться на одном или более атомах углерода, которые включены или не включены в одну или более тройных связей. Более того, такие заместители включают все, предусмотренные для алкильных групп, как обсуждается выше, за исключением тех случаев, когда этого не позволяет стабильность. Например, предусмотрено замещение алкинильных групп одной или более алкильными, карбоциклическими, арильными, гетероциклическими или гетероарильными группами.

Термин «амид» в контексте данного документа относится к группе



где каждый  $R^{30}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два  $R^{30}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «амин» и «амино» известны в данной области техники и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен



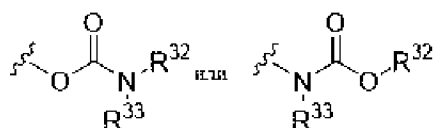
где каждый  $R^{31}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или два  $R^{31}$  вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Термин «аминоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

Термин «аралкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной арильной группой.

Термин «арил» в контексте данного документа включает замещенные или незамещенные ароматические группы с одним кольцом, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5–7-членное

кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т. п.

Термин «карбамат» известен в данной области техники и относится к группе



где  $R^{32}$  и  $R^{33}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или  $R^{32}$  и  $R^{33}$  вместе с промежуточным(ми) атомом(ами) образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины «карбоцикл» и «карбоциклический» в контексте данного документа относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все атомы углерода являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат по меньшей мере одну двойную связь.

Термин «карбоцикл» включает 5–7-членные моноциклические и 8–12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два, три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный карбоцикл» относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим кольцом. Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В иллюстративном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включена в определение карбоцикла. Типовые «карбоциклы» включают циклопентан, циклогексан, бицикло[2.2.1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-

тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Типовые конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4.2.0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-инден и бицикло[4.1.0]гепт-3-ен. «Карбоциклы» могут быть замещены в любом одной или более позициях, способных нести атом водорода.

«Циклоалкильная» группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические и бициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до около 10 атомов углерода, чаще от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Термин «конденсированный циклоалкил» относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец имеет два общих соседних атома с другим соседним кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. «Циклоалкенильная» группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или более двойных связей.

Термин «карбоциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной карбоциклической группой.

Термин «карбонат» известен в данной области техники и относится к группе  $-\text{OCO}_2\text{-R}^{34}$ , где  $\text{R}^{34}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «карбокси», как используется в настоящем документе, относится к группе, представленной формулой  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

Термин «сложный эфир» в контексте данного документа относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$ , где  $\text{R}^{35}$  представляет собой гидрокарбильную группу.

Термин «простой эфир» в контексте данного документа относится к гидрокарбильной группе, связанной через атом кислорода с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть симметричными или несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но не ограничиваются этим, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают «алкоксиалкильные» группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-

алкил.

Термины «гало» и «галоген» в контексте данного документа означают галоген и включают хлор, фтор, бром и йод.

Термины «гетаралкил» и «гетероаралкил» в контексте данного документа относятся к алкильной группе, замещенной гетарильной группой.

Термин «гетероалкил» в контексте данного документа относится к насыщенной или ненасыщенной цепи из атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома, где никакие два гетероатома не являются соседними.

Термины «гетероарил» и «гетарил» включают замещенные или незамещенные ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно, 5–7-членные кольца, более предпочтительно, 5–6-членные кольца, причем кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероарил» и «гетарил» также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, причем по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклилами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т. п.

Термин «гетероатом» в контексте данного документа означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины «гетероциклил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно 3–10-членным кольцам, более предпочтительно от 3–7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры содержат по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают полициклические кольцевые системы, такие как бициклические кольцевые системы (например, конденсированный или спиробициклический гетероциклил), имеющие два или более циклических кольца, в которых один или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероциклическим например,

другие циклические кольца могут быть циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероариллами и/или гетероциклилами. Термины «гетероциклил» и «гетероциклический» также включают замещенные или незамещенные частично ненасыщенные неароматические кольцевые структуры. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 3-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему по меньшей мере с одной двойной связью. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 3-10-членную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему только с одной двойной связью. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 6-членное гетероциклильное кольцо, имеющее по меньшей мере одну двойную связь. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил представляет собой 6-членное гетероциклильное кольцо, имеющее только одну двойную связь. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы, тетрагидрофураны, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (DABCO), тетрагидрохиолин и т. п.

Термин «гетероциклилалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероциклической группой.

Термин «гидрокарбил» в контексте данного документа относится к группе, которая связана через атом углерода, который не имеет заместителя =O или =S, и, как правило, имеет по меньшей мере одну углерод-водородную связь и преимущественно углеродную основную цепь, но может необязательно содержать гетероатомы. Таким образом, группы, подобные метилу, этоксиэтилу, 2-пиридилу и трифторметилу, считаются гидрокарбильными в целях этой заявки, но заместители, такие как ацетил (который имеет =O заместитель на связывающем атоме углерода) и этокси (который присоединен через атом кислорода, но не атом углерода), — нет. Гидрокарбильные группы включают, но не ограничиваются этим, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Термин «гидроксиалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

Подразумевается, что термин «низший» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, включает группы, в которых присутствует десять или меньше неводородных атомов в заместителе, предпочтительно шесть или меньше. «Низший алкил», например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее атомов углерода,

предпочтительно шесть или менее. В некоторых вариантах осуществления заместители ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил, или алкокси по определению в данном документе представляют собой, соответственно, низший ацил, низший ацилокси, низший алкил, низший алкенил, низший алкинил или низший алкокси, независимо от того, присутствуют ли они отдельно или в комбинации с другими заместителями, такими как, опять же, гидроксикал и аралкил (в этом случае, например, атомы в арильной группе не учитываются при подсчете атомов углерода в алкильном заместителе).

Термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы), в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца представляют собой «конденсированные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещено или незамещено. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно от 5 до 7.

Термин «силлил» относится к кремниевому фрагменту с тремя присоединенными к нему гидрокарбильными группами.

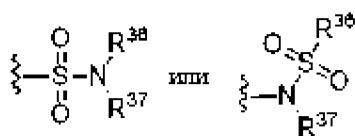
Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более атомах углерода основной цепи. Понятно, что «замещение» или «замещенный» включает в себя неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т. д. Как используется в настоящем документе, термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или более и они могут быть одинаковыми или разными соединениями для соответствующих органических соединений. В целях этого изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил



или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкокси, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены, если это целесообразно. Если специально не указано, что они являются «незамещенными», отсылки к химическим фрагментам в данном документе следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, отсылка на «арильную» группу или «арильный» фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

Термин «сульфат» известен в данной области техники и относится к группе  $-\text{OSO}_3\text{H}$  или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфонамид» известен в данной области техники и относится к группе, представленной общими формулами



где  $\text{R}^{36}$  и  $\text{R}^{37}$  независимо представляют водород или гидрокарбил, такой как алкил, или  $\text{R}^{36}$  и  $\text{R}^{37}$  вместе с промежуточным(и) атомом(ами) образуют гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «сульфоксид» известен в данной области техники и относится к группе  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{38}$ , где  $\text{R}^{38}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин «сульфонат» известен в данной области техники и относится к группе  $\text{SO}_3\text{H}$  или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин «сульфон» известен в данной области техники и относится к группе  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{39}$ , где  $\text{R}^{39}$  представляет собой гидрокарбил.

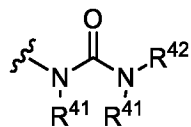
Термин «тиоалкил» в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной тиольной группой.

В контексте данного документа термин «сложный тиоэфир» относится к группе  $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{40}$  или  $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{40}$ , где  $\text{R}^{40}$  представляет собой гидрокарбил.

Термин «сложный тиоэфир» в контексте данного документа эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен серой.

Термин «мочевина» известен в данной области техники и может быть представлен

общей формулой



где  $R^{41}$  и  $R^{42}$  независимо представляют собой водород или гидрокарбил, такой как алкил, или  $R^{41}$  в каждом случае вместе с  $R^{42}$  и промежуточным(и) атомом(ами) образует гетероцикл, содержащий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин «защитная группа» относится к группе атомов, которые при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскируют, снижают или предотвращают реакционную способность функциональной группы. Как правило, защитную группу можно при необходимости избирательно удалять в ходе синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Репрезентативные азотзащитные группы включают, но не ограничиваются этим, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил («CBZ»), трет-бутоксикарбонил («Boc»), триметилсилил («TMS»), 2-триметилсилилэтансульфонил («TES»), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-фторенилметилоксикарбонил («Fmoc»), нитро-вератрилоксикарбонил («NVOC») и т. п. Репрезентативные гидроксильные защитные группы включают, но не ограничиваются этим, группы, в которых гидроксильная группа ацилирована (этерифицирована) или алкилирована, такие как бензиловый и тритиловый эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры (например, группы TMS или TIPS), эфиры гликолей, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые эфиры.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть рацемическими. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь э. и. более чем около 30 % э. и., около 40 % э. и., около 50 % э. и., около 60 % э. и., около 70 % э. и., около 80 % э. и., около 90 % э. и. или даже около 95 % э. и. или более. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению могут иметь более одного стереоцентра. В некоторых таких вариантах осуществления соединения по изобретению могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по изобретению может иметь более чем около 30 % д. и., около 40 % д. и., около 50 % д. и., около 60 % д. и., около 70 % д. и., около 80 % д. и., около 90 % д. и. или даже около 95 %

или больший д. и.

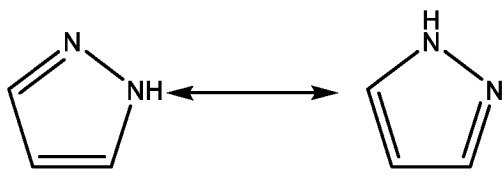
В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно одного энантиомера соединения (например, формулы (I) или (II) или (III)). Обогащенная энантиомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного энантиомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов. В некоторых вариантах осуществления соединения, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другой энантиомер, причем «практически не содержит» означает, что рассматриваемое вещество составляет менее чем около 10 %, или менее чем около 5 %, или менее чем около 4 %, или менее чем около 3 %, или менее чем около 2 %, или менее чем около 1 % по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит около 98 граммов первого энантиомера и около 2 грамм второго энантиомера, можно сказать, что они содержат около 98 мольных процентов первого энантиомера и только около 2 % второго энантиомера.

В определенных вариантах осуществления терапевтический препарат может быть обогащен для получения преимущественно диастереомера соединения (например, формулы (I) или (II) или (III)). Обогащенная диастереомерами смесь может содержать, например, по меньшей мере около 60 мольных процентов одного диастереомера или, более предпочтительно, по меньшей мере около 75, около 90, около 95 или даже около 99 мольных процентов.

Используемый в данном документе термин «стереоизомеры» относится к изомерным молекулам, имеющим одинаковое молекулярное строение и способность к связыванию, но различное трехмерное пространственное расположение атомов. Стереоизомеры представляют собой изомеры, отличающиеся пространственным расположением атомов, а не порядком атомной связи. В некоторых вариантах осуществления «стереоизомеры» относятся к различным стереоизомерным формам соединения, содержащего один или более центров асимметрии или стереопомехи в структуре. В некоторых вариантах осуществления стереоизомер представляет собой его энантиомер, смесь энантиомеров, атропоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть в виде отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера (например, атропоизомера) или могут быть в виде смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси,

обогащенные одним или более стереоизомерами. В некоторых вариантах осуществления стереоизомер включает диастереоизомер(ы), энантиомер(ы), смесь диастереоизомеров и смесь энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, могут быть атропоизомерами. В определенных вариантах осуществления атропоизомеры представляют собой стереоизомеры, возникающие вследствие затрудненного вращения вокруг одной связи, когда разность энергий, обусловленная стерической деформацией или другими факторами, создает барьер для вращения, достаточно высокий для выделения отдельных конформеров. Стереоизомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены асимметричным синтезом. См., например, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

В некоторых вариантах осуществления фрагмент в соединении существует в виде смеси таутомеров. «Таутомер» представляет собой структурный изомер фрагмента или соединения, который легко подвергается взаимопревращению с другим структурным изомером. Например, кольцо пиразола имеет два таутомера:



которые отличаются положениями пи-связей и атома водорода. Если явно не указано иное, изображение одного таутомера фрагмента или соединения охватывает все возможные таутомеры.

Термин «млекопитающее» подразумевает человека, приматов и коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. Термин «субъект», которому предполагается введение, включает без ограничения людей (т. е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, пациента детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодого взрослого, взрослого среднего возраста или

пожилого взрослого)) и/или других приматов (например, яванские макаки, макаки-резусы). В определенных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека-субъекта.

В контексте данного документа терапевтический препарат, который «предотвращает» расстройство или патологическое состояние, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или патологического состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или патологического состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

Термин «лечение» включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение известен в данной области техники и включает введение субъекту одной или более описанных композиций. При введении до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или иного нежелательного состояния субъекта) лечение является профилактическим (т. е. защищает субъекта от развития нежелательного состояния), а при введении после проявления нежелательного состояния лечение является терапевтическим (т. е. предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные агенты по настоящему изобретению. Общепринятый способ получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая необходимую молекулу. В других вариантах осуществления пролекарство преобразуется в результате ферментативной активности в организме субъекта. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления некоторые или все соединения, как раскрыто в данном документе, в составе, представленном выше, могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, если гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира, или карбоната, или карбоновой кислоты.

«Эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству,

которое является достаточным для достижения необходимого биологического эффекта. «Терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа относится к количеству, которое является достаточным для достижения необходимого терапевтического эффекта. Например, терапевтически эффективное количество может относиться к количеству, которое является достаточным для исправления по меньшей мере одного признака или симптома рака.

«Ответ» на способ лечения может включать, помимо прочего, уменьшение количества или ослабление негативных симптомов, уменьшение прогрессирования заболевания или его симптомов, повышение количества благоприятных симптомов или клинических результатов, уменьшение количества побочных эффектов, стабилизацию заболевания, частичное или полное излечение заболевания.

В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения выбрана из группы, состоящей из алкиламмониевых солей, диалкиламмониевых солей, триалкиламмониевых солей, тетраалкиламмониевых солей, солей L-аргинина, солей бенетамина, солей бензатина, солей бетаина, солей гидроксида кальция, солей холина, солей деанола, солей диэтанолamina, солей диэтиламина, солей 2-(диэтиламино)этанола, солей этаноламина, солей этилендиамина, солей N-метилглюкамина, солей гидрабамина, солей 1H-имидазола, солей лития, солей L-лизина, солей магния, солей 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, солей пиперазина, солей калия, солей 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, солей натрия, солей триэтанолamina, солей трометамина, солей Na, солей Ca, солей K, солей Mg и солей Zn.

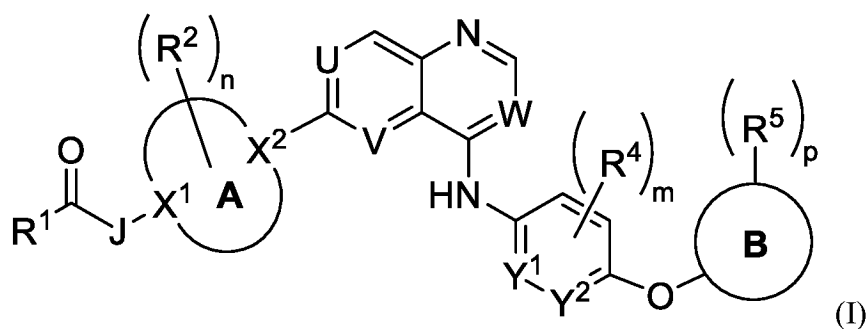
В конкретных вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой сольват, выбранный из группы, состоящей из воды, метанола, этанола и диметилформаида.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В конкретных вариантах осуществления композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, гранулы, лиофила для восстановления, порошка, раствора, сиропа, суппозитория, инъекции, суспензии, инфузии, трансдермальной системы доставки (такой как крем, гель, мазь) и раствора, подходящего для местного применения.

*Соединения*

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



где:

кольцо **(A)** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **(B)** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкил, алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкилен-O- $C_{1-5}$  алкил, -CO<sub>2</sub>- $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_1$ - $C_4$  (например,  $C_1$ - $C_2$ ) алкиленового мостика; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5–8-членное гетероциклическое кольцо;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой -C=, -CH- или N;

U представляет собой  $CR^c$  или N;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

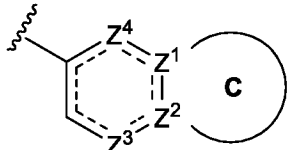
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

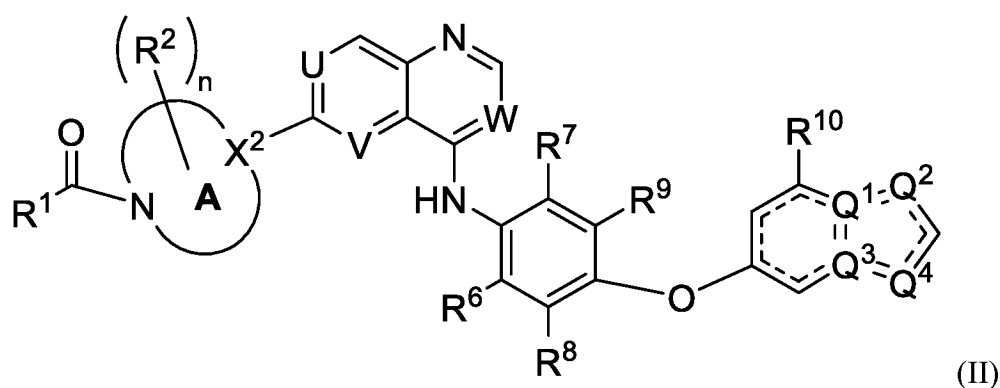
В некоторых вариантах осуществления формулы (I) представлено, если  $V$

представляет собой  $N$ ; или кольцо  $(B)$  представляет собой , где

$(C)$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; каждый  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой  $C$  или  $N$ ; и любой атом кольца  $(B)$  может быть замещен  $R^5$ , что допускается валентностью.

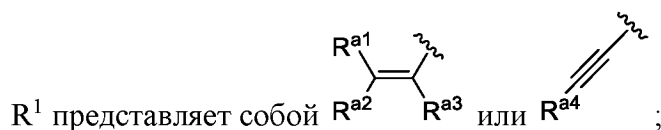
В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:





где:

кольцо представляет собой 4–7-членный гетероцикл;



каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  и  $R^{a4}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  представляют собой оксофрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленового мостика;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или N;

U представляет собой  $CR^c$  или N;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

V представляет собой  $CR^d$  или N;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют гетероциклическое кольцо;

W представляет собой N или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

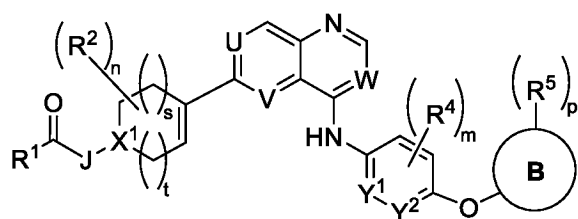
$R^{10}$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

каждый  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  независимо представляет собой  $NR^f$  или  $CR^g$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ ;

$R^f$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует; и

$R^g$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-i) или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



(I-i)

или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру,

где:

кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3-6-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероциклил;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

s равно 0, 1 или 2;

t равно 1 или 2;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_{1-4}$  алкиленового мостика;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ; при условии, что по меньшей мере один из  $U$  и  $V$  представляет собой  $N$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

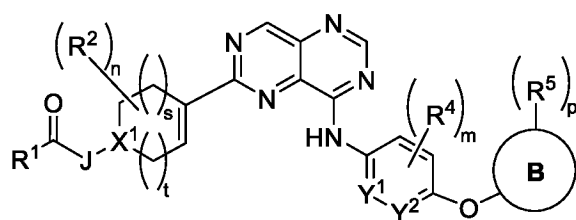
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

$p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

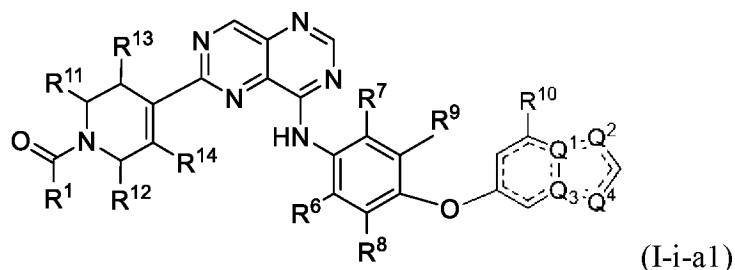
В определенных аспектах соединение формулы (I-i) представляет собой соединение формулы (I-i-a):



(I-i-a)

или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединение формулы (I-i-a) представляет собой соединение формулы (I-i-a1):



или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер,

где:

каждый  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

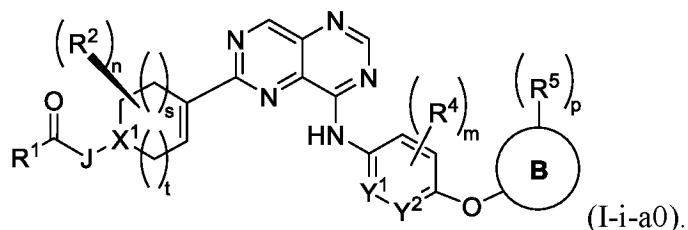
каждый  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  независимо представляет собой  $NR^f$  или  $CR^g$ , что допускается валентностью, при условии, что по меньшей мере один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ ;

$R^f$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует;

$R^g$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует; и

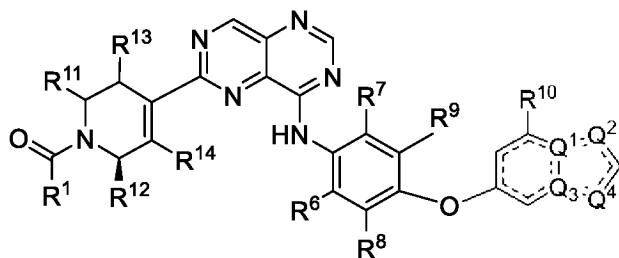
каждый  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или два из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  взяты вместе с образованием  $C_{1-4}$  алкиленового мостика.

В определенных аспектах соединение формулы (I-i) представляет собой соединение формулы (I-i-a0) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:

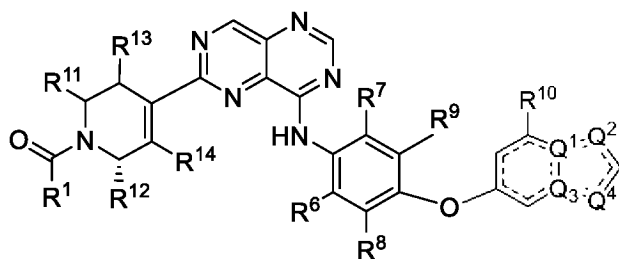


В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль,

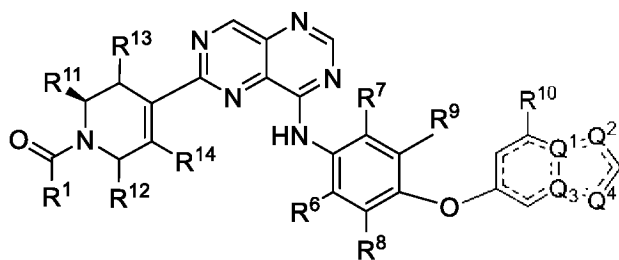
стереоизомер или таутомер:



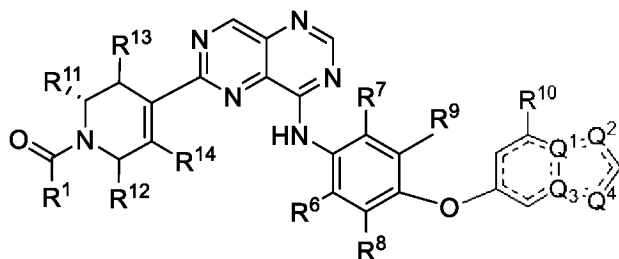
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:

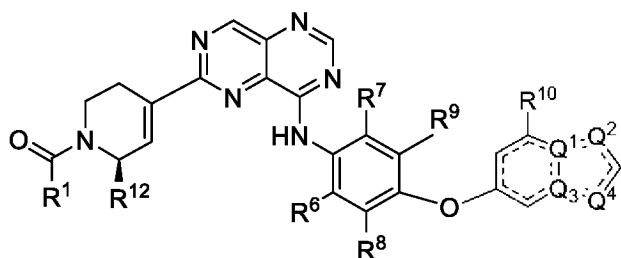


В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:

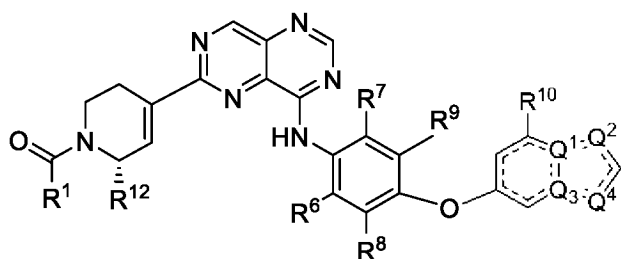


В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1)

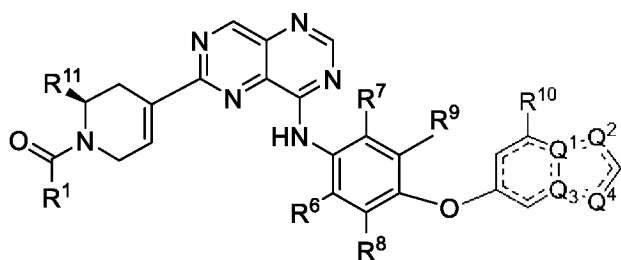
представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



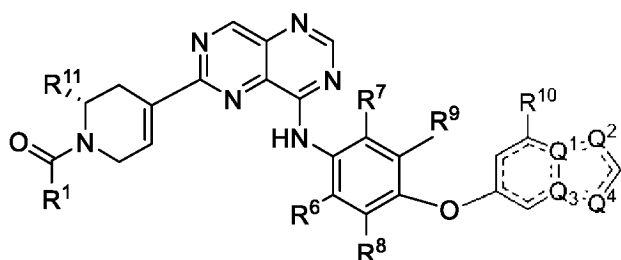
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



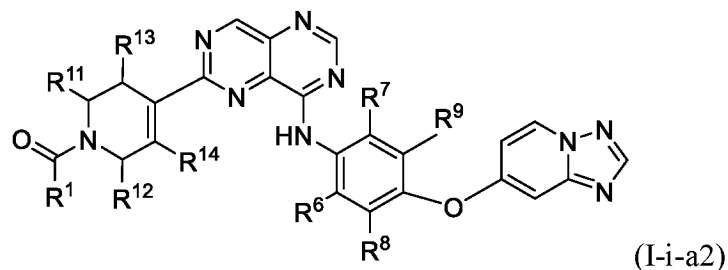
В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:



В определенных вариантах осуществления соединения формулы (I-i-a1) представляют собой следующую формулу или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер:

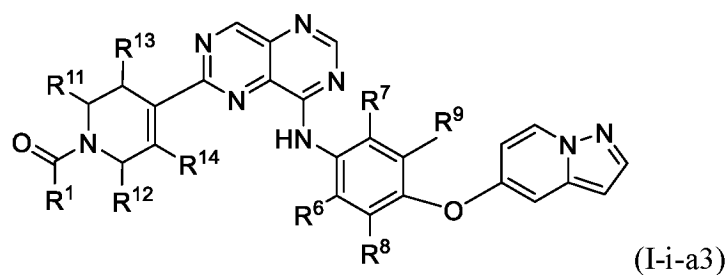


В определенных аспектах соединение формулы (I-i-a1) представляет собой соединение формулы (I-i-a2):



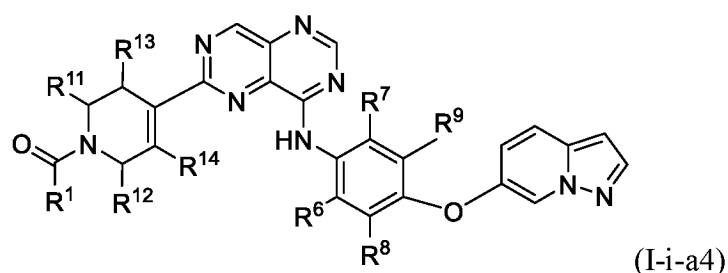
или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединение формулы (I-i-a1) представляет собой соединение формулы (I-i-a3):



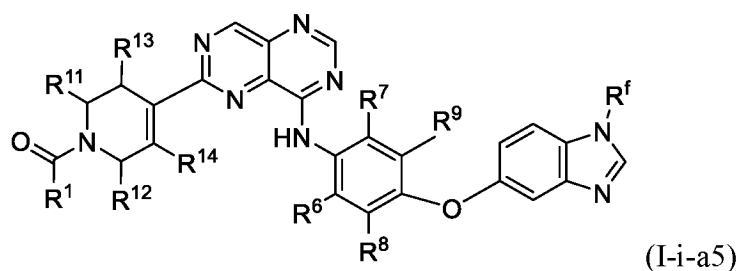
или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединение формулы (I-i-a1) представляет собой соединение формулы (I-i-a4):



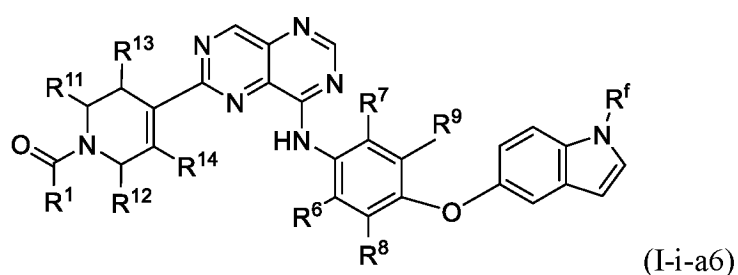
или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединение формулы (I-i-a1) представляет собой соединение формулы (I-i-a5):



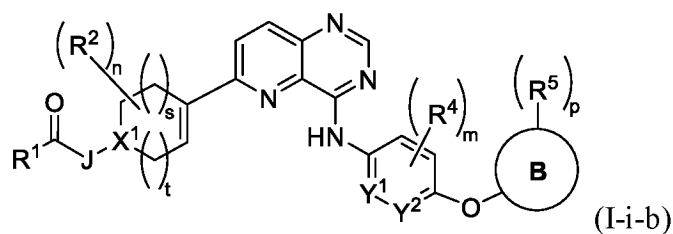
или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединения формулы (I-i-a1) представляет собой соединение формулы (I-i-a6):



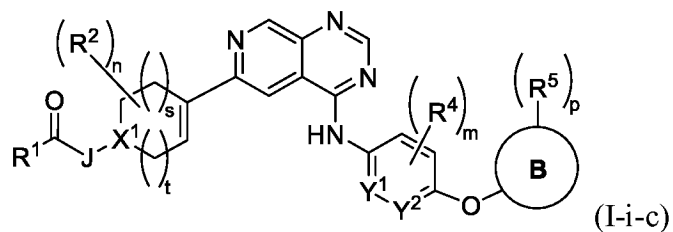
или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединения формулы (I-i) представляет собой соединение формулы (I-i-b):



или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

В определенных аспектах соединения формулы (I-i) представляет собой соединение формулы (I-i-c):



или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер.

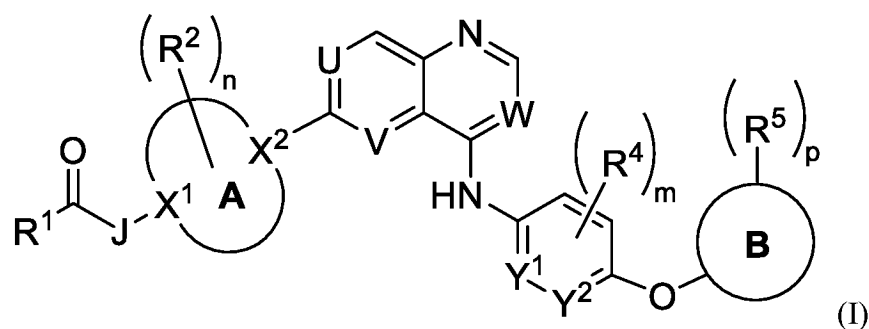
В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), где s равно 0 и t равно 1 или 2. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-



а6), (I-i-b), (I-i-c), где s равно 1 и t равно 1 или 2. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), где s равно 2 и t равно 1 или 2. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), где s равно 1 и t равно 1. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), где s равно 1 и t равно 2.

В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c) R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c) R<sup>11</sup> представляет собой метил. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c) R<sup>12</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил. В одном варианте осуществления любой из формулы (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c) R<sup>12</sup> представляет собой метил.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру,  
где:

кольцо **A** представляет собой 6–10-членный бициклический гетероцикл или 3–5- или 7–8-членный моноциклический гетероцикл;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

R<sup>1</sup> представляет собой CN, C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил

или 3-6-членный гетероциклил, где алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкилен-O- $C_{1-5}$  алкил, -CO<sub>2</sub>- $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероциклил или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образуют  $C_{1-4}$  алкиленовый мостик; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой -C=, -CH- или N;

U представляет собой  $CR^c$  или N;

V представляет собой  $CR^d$  или N;

W представляет собой N или  $CR^e$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой CH,  $CR^4$  или N, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой CH или  $CR^4$ ;

$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

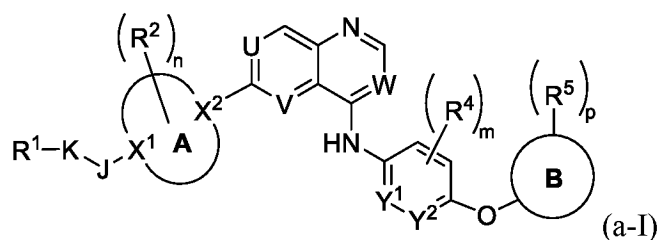
m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что

допускается валентностью;


$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, обязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или обязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и


$p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (a-I) или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



где:

кольцо  представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкил, алкенил, алкинил или гетероцикл обязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , обязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или обязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют обязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или обязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил;

K представляет собой связь, C=O или  $SO_2$ ;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой обязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленового мостика; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами,

образуют 5–8-членное гетероциклическое кольцо;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

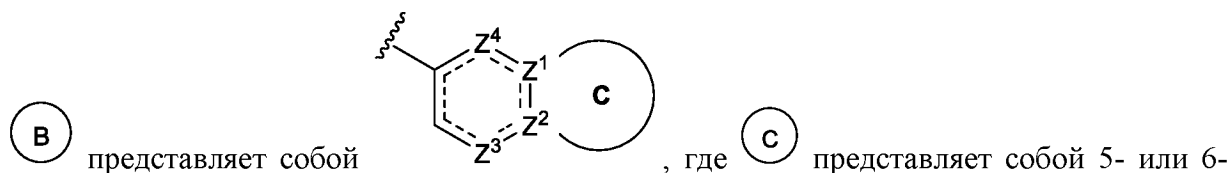
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

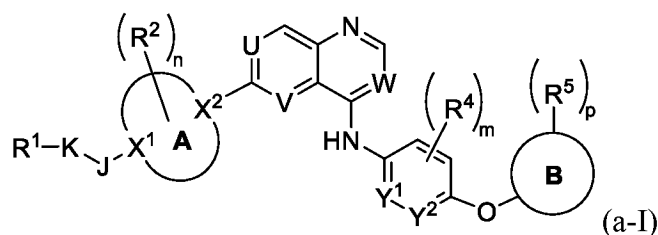
$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

при условии, если  $K$  представляет собой  $C=O$ ;  $V$  представляет собой  $N$  или кольцо



любой атом кольца  может быть замещен  $R^5$ , что допускается валентностью.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (a-I) или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру:



или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру,  
где:

кольцо  $\textcircled{\text{A}}$  представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо  $\textcircled{\text{B}}$  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

K представляет собой связь или  $\text{SO}_2$ ;

$\text{R}^1$  представляет собой CN,  $\text{C}_{1-5}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-5}$  алкенил,  $\text{C}_{2-5}$  алкинил или 3-6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $\text{R}^a$ ;

$\text{R}^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $\text{N}(\text{R}^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил,  $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил,  $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил,  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $\text{R}^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $\text{R}^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $\text{NR}^b$  и  $\text{X}^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $\text{X}^1$  представляет собой N;

$\text{R}^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил;

$\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $\text{R}^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $\text{R}^2$  взяты вместе, образует  $\text{C}_1-\text{C}_4$  (например,  $\text{C}_1-\text{C}_2$ ) алкиленовый мостик; или  $\text{R}^d$  и случай  $\text{R}^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$\text{X}^2$  представляет собой  $-\text{C}=\text{}$ ,  $-\text{CH}-$  или N;

U представляет собой  $\text{CR}^c$  или N;

V представляет собой  $\text{CR}^d$  или N;

W представляет собой N или CR<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси;

R<sup>d</sup> представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси, или R<sup>d</sup> и случай R<sup>2</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

R<sup>e</sup> представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> независимо представляет собой CH, CR<sup>4</sup> или N, при условии, что по меньшей мере один из Y<sup>1</sup> и

Y<sup>2</sup> представляет собой CH или CR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси;

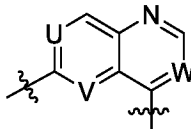
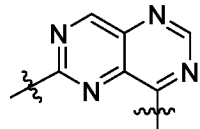
m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

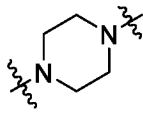
R<sup>5</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси; и

r равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

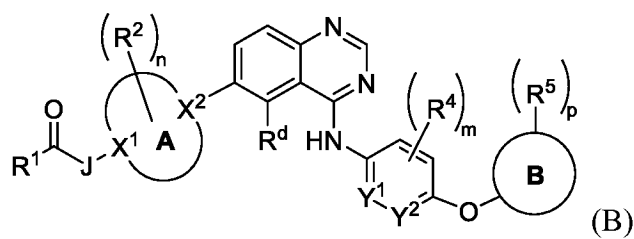
В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) K представляет собой связь. В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) K представляет собой C=O. В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) K представляет собой SO<sub>2</sub>. В одном варианте осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) J представляет собой связь; X<sup>1</sup> представляет собой N; и K представляет собой C=O. В других вариантах осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) J представляет собой связь; X<sup>1</sup> представляет собой N; и K представляет собой SO<sub>2</sub>. В других вариантах осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) J представляет собой связь; X<sup>1</sup> представляет собой связь N; и K представляет собой связь. В других вариантах осуществления формулы (a-I) (или его подформулы) J представляет собой связь; X<sup>1</sup> представляет собой связь N; K представляет собой связь; и R<sup>1</sup> представляет собой связь CN.

В одном варианте осуществления формулы (I), (II), (I-i) или (a-I) (или его

подформулы) представлено, что если  представляет собой ,

кольцо **(A)** представляет собой , каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CR^4$ , тогда  $R^4$  в  $Y^2$  представляет собой алкил и  $R^4$  в  $Y^1$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления  $R^4$  в  $Y^2$  представляет собой метил. В одном варианте осуществления  $R^4$  в  $Y^1$  представляет собой фтор. В одном варианте осуществления  $R^4$  в  $Y^2$  представляет собой метил и  $R^4$  в  $Y^1$  представляет собой фтор.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (B):



или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру, где:

кольцо **(A)** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **(B)** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3-6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образует  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленовый мостик; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$R^d$  представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

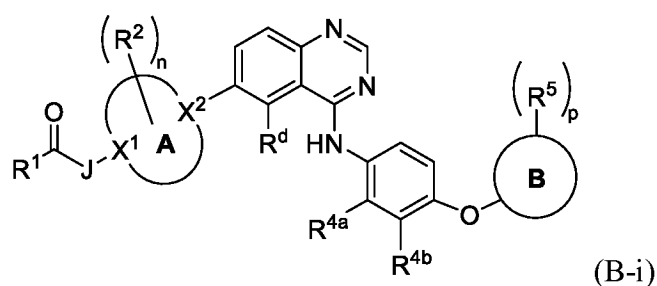
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

$p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

В определенных аспектах соединения формулы (B) представляют собой соединение формулы (B-i):



или их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер,

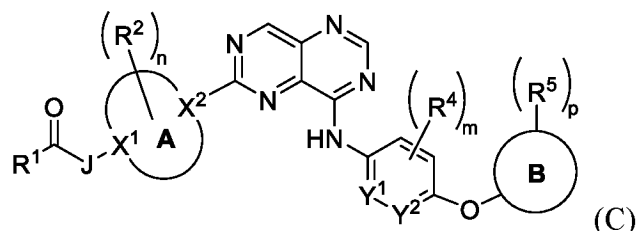
где каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси.

В определенных вариантах осуществления формулы (B-i) (или его подформулы)




$R^{4a}$  представляет собой галоген и  $R^{4b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (B-i) (или его подформулы)  $R^{4a}$  представляет собой F или Cl и  $R^{4b}$  представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления формулы (B-i) (или его подформулы)  $R^{4b}$  представляет собой галоген и  $R^{4a}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления формулы (B-i) (или его подформулы)  $R^{4b}$  представляет собой F или Cl и  $R^{4a}$  представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления формулы (B-i) (или его подформулы) каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и  $R^d$  представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо. В определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген (например, F или Cl), необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил (например, метил),  $R^d$  представляет собой галоген (например, F). В определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген (например, F или Cl), необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил (например, метил),  $R^d$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси. В определенных вариантах осуществления каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген (например, F или Cl), необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил (например, метил),  $R^d$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (C):



или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру,  
где:

кольцо  представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3-6-членный гетероциклил, где алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкилен-O- $C_{1-5}$  алкил, -CO<sub>2</sub>- $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероциклил или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образуют  $C_{1-4}$  алкиленовый мостик;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью, при условии, если кольцо  $\textcircled{A}$  представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклил с одним или двумя атомами кольца N, n равно 2 или 3;

$X^2$  представляет собой -C=, -CH- или N;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой CH,  $CR^4$  или N, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой CH или  $CR^4$ ;

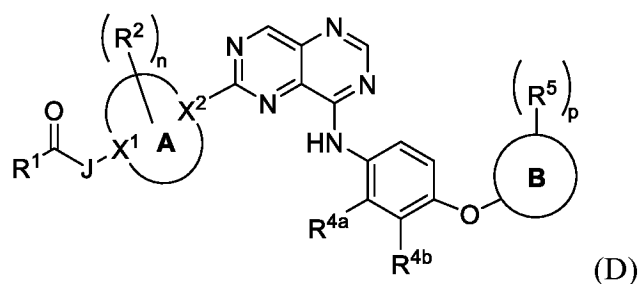
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

r равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (D):



или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру, где:

кольцо **A** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3-6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкил, -O- $C_{1-5}$  алкилен-O- $C_{1-5}$  алкил, -CO<sub>2</sub>- $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  представляют собой оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образуют  $C_1$ - $C_4$  (например,  $C_1$ - $C_2$ ) алкиленового мостика;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой -C=, -CH- или N;

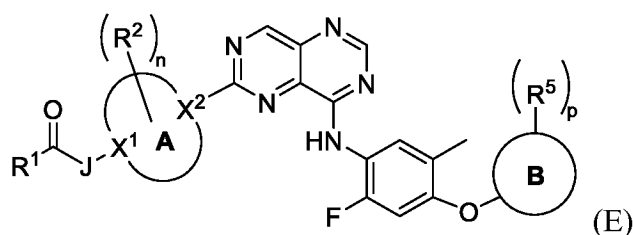
каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген, необязательно

замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси;

R<sup>5</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси; и

p равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

В определенных аспектах настоящее изобретение относится к соединениям формулы (E):



или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или таутомеру, где:

кольцо **A** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

R<sup>1</sup> представляет собой CN, C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3-6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN, N(R<sup>n1</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два R<sup>a</sup>, взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае R<sup>n1</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-5</sub> алкил;

J представляет собой NR<sup>b</sup> и X<sup>1</sup> представляет собой CH; или J представляет собой связь и X<sup>1</sup> представляет собой N;

R<sup>b</sup> представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил; или взятые вместе два геминальных случая R<sup>2</sup> образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая R<sup>2</sup> взяты вместе, образуют C<sub>1-4</sub> алкиленовый мостик;












n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что

допускается валентностью;


$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и


$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.


В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) и их подформул кольцо  представляет собой гетероциклическое, содержащий по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 3-10-членный гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 6-10-членный бициклический гетероциклический или 3-5- или 7-8-членный моноциклический гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклический, содержащий по меньшей мере один кольцевой атом азота (например, один или два азота). В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклический с одним или двумя азотами. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 6-10-членный спиробициклический гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 6-10-членный конденсированный бициклический гетероциклический. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой частично ненасыщенный гетероциклический. В определенных вариантах осуществления кольцо  содержит одну и только одну двойную связь. В определенных вариантах осуществления кольцо  представляет

собой азетидинил, спироциклический бис-азетидинил, пирролидинил, пирролинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, азепанил или тетрагидроазепинил. В

определенных таких вариантах осуществления кольцо  представляет собой пиперазинил или тетрагидропиридинил. В некоторых вариантах осуществления кольцо


 представляет собой тетрагидропиридинил. В других вариантах осуществления


кольцо  представляет собой пиперазинил. Еще в других вариантах осуществления


кольцо  представляет собой спироциклический бис-азетидинил.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b),

(I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) и их подформул кольцо  представляет собой 6-

10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо  представляет собой 5-членный-10-членный гетероарил. В определенных вариантах осуществления


кольцо  содержит 1-3 атома азота. В определенных таких вариантах осуществления

кольцо  содержит три и только три атома азота. В некоторых вариантах

осуществления кольцо  представляет собой бициклический гетероарил. В

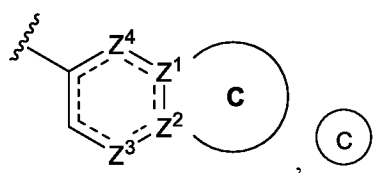
определенных вариантах осуществления кольцо  представляет собой 9- или 10-


членный бициклический гетероарил. В определенных таких вариантах осуществления

кольцо  представляет собой 9-членный бициклический гетероарил.

В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b),

(I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) и их подформул кольцо  представляет собой



,  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; каждый  $Z^1$ ,

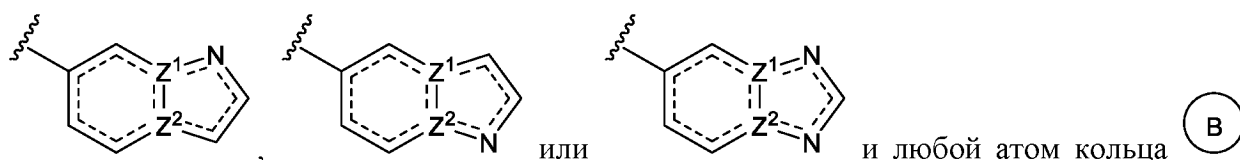
$Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой C или N; и любой атом кольца  может быть

замещен  $R^5$ , что допускается валентностью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления один и только один из  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  представляет собой N. В определенных вариантах осуществления  $Z^1$  или  $Z^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $Z^1$  представляет собой C и  $Z^2$  представляет собой N. В определенных

вариантах осуществления кольцо  $\textcircled{C}$ , включая  $Z^1$  и  $Z^2$ , содержит 1-3 атома азота. В определенных таких вариантах осуществления кольцо  $\textcircled{C}$ , включая  $Z^1$  и  $Z^2$ , содержит три и только три атома азота.

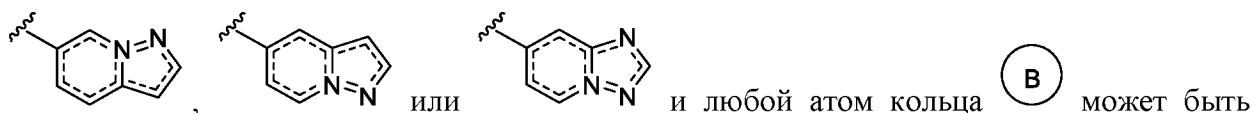
В определенных вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b),

(I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) и их подформул кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой



может быть замещен  $R^5$ , что допускается валентностью. В некоторых вариантах

осуществления кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой ,



и любой атом кольца  $\textcircled{B}$  может быть замещен  $R^5$ , что допускается валентностью. В определенных вариантах осуществления

кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой и любой атом кольца  $\textcircled{B}$  может быть замещен  $R^5$ , что допускается валентностью.

В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $r$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $r$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $r$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $r$  равно 3.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$

галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3-6-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, алкинил или гетероциклил обязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3-6-членный гетероциклил, где алкил, алкенил, алкинил или гетероциклил обязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2-5</sub> алкенил или C<sub>2-5</sub> алкинил, где алкенил или алкинил обязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, обязательно замещенный одним или более случаями R<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2-5</sub> алкенил, обязательно замещенный одним или более случаями R<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2-5</sub> алкинил, обязательно замещенный одним или более случаями R<sup>a</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой этенил, этинил, метил, этил или оксиранил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой этенил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой этенил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой этинил.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN, N(R<sup>n1</sup>)<sub>2</sub>, обязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, обязательно замещенный -O-C<sub>1-5</sub> алкил, обязательно замещенный -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, обязательно замещенный -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или обязательно замещенный 3-6-членный гетероциклил; и в каждом случае R<sup>n1</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-5</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил (например, метил или этил). В определенных вариантах осуществления R<sup>a</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> галогеналкил. В определенных вариантах осуществления R<sup>a</sup> представляет собой -O-C<sub>1-5</sub> алкил (например, метокси). В определенных вариантах осуществления R<sup>a</sup> представляет собой галоген (например, F или Cl). В определенных вариантах осуществления R<sup>a</sup> представляет собой CN. В определенных



вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $N(R^{n1})_2$ . В определенных вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой  $N(CH_3)_2$ .

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $R^1$  замещен по меньшей мере одним  $R^a$ , который представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил. В определенных таких вариантах осуществления  $R^a$  необязательно замещен амином или гетероциклическим кольцом, а амин или гетероциклическое кольцо необязательно замещено алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен по меньшей мере одним  $R^a$ , который представляет собой диалкиламинометил. В определенных вариантах осуществления  $R^1$  замещен одним и только одним  $R^a$ , который представляет собой диалкиламинометил. В определенных таких вариантах осуществления диалкиламинометил представляет собой диметиламинометил. В других вариантах осуществления  $R^1$  замещен по меньшей мере одним  $R^a$ , который представляет собой фтор, метил, морфолинометил или пирролидинил. В дополнительных вариантах осуществления  $R^1$  не замещен  $R^a$ . В одном варианте осуществления  $R^1$  является незамещенным.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $R^1$  представляет собой алкинил. В определенных вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой необязательно замещенный алкил. В определенных таких вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (I-i-a3), (I-i-a4), (I-i-a5), (I-i-a6), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $R^1$  представляет собой этенил, этинил, метил, этил или оксиранил и замещен по меньшей мере одним  $R^a$ , который представляет собой CN, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , морфолинометил или пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой этенил или этинил и замещен по меньшей мере одним  $R^a$ , который представляет собой CN, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , морфолинометил или пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой метил, этил или оксиранил и замещен по меньшей мере одним  $R^a$ , который представляет собой CN, F, Cl,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2O(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ , морфолинометил или пирролидинил.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) J представляет собой  $\text{NR}^b$ ; и  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CH}$ . В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^b$  представляет собой водород или метил. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^b$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) J представляет собой связь и  $\text{X}^1$  представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $\text{R}^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $\text{R}^2$  взяты вместе с образованием  $\text{C}_{1-4}$  алкиленового мостика. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой  $\text{C}_{1-5}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой  $\text{C}_{1-5}$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой  $\text{CH}_2\text{F}$ . В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой  $\text{CHF}_2$ . В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) взятые вместе два геминальных случая  $\text{R}^2$  представляют собой оксо-фрагмент. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)  $\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой метил или  $\text{CH}_2\text{F}$ , или взятые вместе два геминальных случая  $\text{R}^2$  представляют собой оксо-фрагмент. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул) два не геминальных случая  $\text{R}^2$ , взятые вместе, образуют метиленовый или этиленовый мостик. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформул)

$R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 2, включительно, что допускается валентностью. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $n$  равно 1. В других вариантах осуществления  $n$  равно 2.

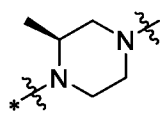
В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $n$  равно 1 и  $R^2$  присоединен к атому, смежному с  $X^1$  (например,  $R^2$  находится в орто-положении к  $X^1$  в 6-членном кольце A). В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $n$  равно 1 и  $R^2$  присоединен к атому, смежному с  $X^2$  (например,  $R^2$  находится в орто-положении к  $X^2$  в 6-членном кольце A). Присутствие  $R^2$  может привести к образованию хирального центра при атоме, к которому присоединен  $R^2$ . В одном варианте осуществления соединение характеризуется R-конфигурацией при атоме, к которому присоединен  $R^2$ . В одном варианте осуществления соединение характеризуется S-конфигурацией при атоме, к которому присоединен  $R^2$ . В одном варианте осуществления соединение представляет собой рацемическую смесь при атоме, к которому присоединен  $R^2$ .

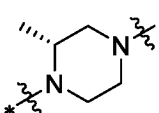
В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $n$  равно 1 и  $R^2$  присоединен к атому, смежному с N-C(=O)- $R^1$  (например,  $R^2$  находится в орто-положении к N-C(=O)- $R^1$  в 6-членном кольце A). В одном варианте осуществления  $n$  равно 1 и  $R^2$  присоединен к атому, смежному с  $X^2$  (например,  $R^2$  находится в орто-положении к  $X^2$  в 6-членном кольце A). Присутствие  $R^2$  может привести к образованию хирального центра при атоме, к которому присоединен  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы) соединение характеризуется R-конфигурацией при атоме, к которому присоединен  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы) соединение характеризуется S-конфигурацией при атоме, к которому присоединен  $R^2$ . В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a),

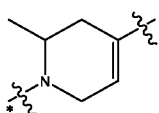
(I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы) соединение представляет собой рацемическую смесь при атоме, к которому присоединен  $R^2$ .

В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 2, включительно, что допускается валентностью. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления любой из формул (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-b), (I-i-c), (a-I), (B), (B-i), (C), (D) и (E) (и их подформулы)  $m$  равно 1. В других вариантах осуществления  $m$  равно 2.

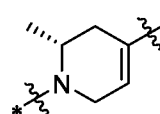
В одном варианте осуществления кольцо А (включая любой заместитель  $R^2$ )

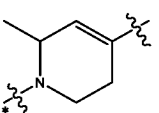
представляет собой . В одном варианте осуществления кольцо А (включая

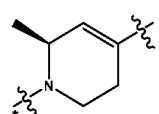
любой заместитель  $R^2$ ) представляет собой . В одном варианте осуществления

кольцо А (включая любой заместитель  $R^2$ ) представляет собой . В одном варианте осуществления кольцо А (включая любой заместитель  $R^2$ ) представляет собой

. В одном варианте осуществления кольцо А (включая любой заместитель  $R^2$ )

представляет собой . В одном варианте осуществления кольцо А (включая

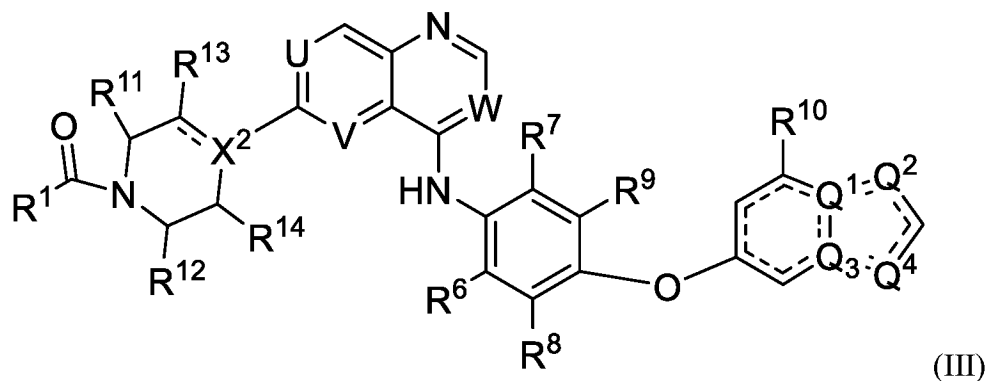
любой заместитель  $R^2$ ) представляет собой . В одном варианте осуществления

кольцо А (включая любой заместитель  $R^2$ ) представляет собой . В одном варианте осуществления кольцо А (включая любой заместитель  $R^2$ ) представляет собой

. Как используется в данном документе, \* относится к точке присоединения к -

$C(=O)-R^1$  и J представляет собой связь.

В определенных аспектах соединения формулы (II) представлены соединения формулы (III) или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер:



где:

каждый  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или два негеминальных случая  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  взяты вместе с образованием  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленового мостика.

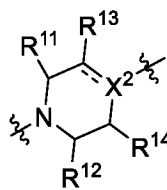
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил. В определенных таких вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^d$  и один из  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют гетероциклическое кольцо. В дополнительных вариантах осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой водород.

В одном варианте осуществления ни один из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления один из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляет собой водород, а другие три из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  не представляют собой водород. В одном варианте осуществления два из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой водород, а другие два из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  не представляют собой водород.

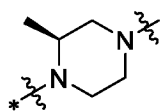
В одном варианте осуществления три из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой водород, а другой один из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой водород и  $R^{11}$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  представляют собой водород и  $R^{12}$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и

$R^{14}$  представляют собой водород и  $R^{13}$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  и  $R^{13}$  представляют собой водород и  $R^{14}$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления неводородная группа представляет собой необязательно замещенный алкил. В одном варианте осуществления неводородная группа представляет собой метил.

Присутствие неводородного  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$  может привести к образованию хирального центра при атоме, к которому присоединен неводородный  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ . В одном варианте осуществления соединение характеризуется R-конфигурацией при атоме, к которому присоединен неводородный  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ . В одном варианте осуществления соединение характеризуется S-конфигурацией при атоме, к которому присоединен неводородный  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ . В одном варианте осуществления соединение представляет собой рацемическую смесь при атоме, к которому присоединен неводородный  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  или  $R^{14}$ .



В одном варианте осуществления кольцо  представляет собой

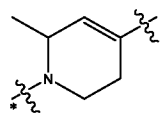


. В одном варианте осуществления кольцо представляет собой  . В

одном варианте осуществления кольцо представляет собой  . В одном варианте

осуществления кольцо представляет собой  . В одном варианте осуществления

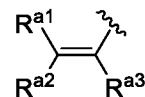
кольцо представляет собой  . В одном варианте осуществления кольцо

представляет собой  . В одном варианте осуществления кольцо представляет


собой  . В одном варианте осуществления кольцо представляет собой 

. Как используется в данном документе, \* относится к точке присоединения к  $-C(=O)-R^1$ .

В определенных вариантах осуществления связь между  $X^2$  и атомом углерода, присоединенным к  $R^{13}$ , представляет собой двойную связь. В других вариантах осуществления связь между  $X^2$  и атомом углерода, присоединенным к  $R^{13}$ , представляет собой простую связь.



В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой

дополнительных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой .

Как используется в данном описании,  $R^{a1}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл; в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил. В определенных таких вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой  $-CH_2O-C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой  $-CH_2OCH_3$ . В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой необязательно замещенный  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой  $-CH_2O-(CH_2)_2-O-CH_3$ . В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$  представляет собой  $-CO_2CH_3$ .

Как используется в данном описании,  $R^{a2}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл; в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил. В определенных таких вариантах осуществления  $R^{a2}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a2}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^{a2}$  представляет собой метил,  $-CH_2-N(CH_3)_2$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ , -

$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ , морфолинометил или пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  необязательно замещен амином или 3-6-членным гетероциклическим кольцом, и амин или гетероциклическое кольцо необязательно замещено  $\text{C}_{1-5}$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой диалкиламинометил. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой диметиламинометил. В других вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ . В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой необязательно замещенный  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}2}$  представляет собой  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ .

Как используется в данном описании,  $\text{R}^{\text{a}3}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $\text{N}(\text{R}^{\text{n}1})_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероциклил; в каждом случае  $\text{R}^{\text{n}1}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных таких вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}3}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}4}$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил. В определенных таких вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}3}$  представляет собой метил. В определенных таких вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}3}$  представляет собой CN. В определенных таких вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}3}$  представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^{\text{a}1}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-5}$  алкил;  $\text{R}^{\text{a}2}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $\text{N}(\text{R}^{\text{n}1})_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3-6-членный гетероциклил; в каждом случае  $\text{R}^{\text{n}1}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-5}$  алкил; и  $\text{R}^{\text{a}3}$  независимо представляет



собой водород, галоген, CN, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> соединены вместе с образованием алкенильной группы.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a1</sup>, R<sup>a3</sup> и R<sup>a3</sup> представляют собой водород.

В определенных вариантах осуществления X<sup>2</sup> представляет собой –C=. В других вариантах осуществления X<sup>2</sup> представляет собой N. В других вариантах осуществления X<sup>2</sup> представляет собой –CH–.

В некоторых вариантах осуществления, где U представляет собой CR<sup>c</sup>. В определенных таких вариантах осуществления R<sup>c</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R<sup>c</sup> представляет собой водород. В других вариантах осуществления U представляет собой N.

В определенных вариантах осуществления V представляет собой CR<sup>d</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>d</sup> представляет собой водород, фтор, метил или метокси. В определенных вариантах осуществления R<sup>d</sup> представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления R<sup>d</sup> представляет собой фтор. В других вариантах осуществления V представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CR<sup>e</sup>. В некоторых вариантах осуществления W представляет собой CH или CF.

В некоторых вариантах осуществления Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляют собой CR<sup>4</sup>. В некоторых вариантах осуществления Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>4</sup>; и Y<sup>2</sup> представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>4</sup> независимо в каждом случае представляет собой фтор, хлор, метил, метокси или дифторметил.

В определенных вариантах осуществления каждый R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкокси или необязательно замещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород, фтор, метокси или дифторметил. В определенных вариантах осуществления R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный алкил. В определенных вариантах осуществления каждый R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляет собой водород, хлор или метил. В некоторых вариантах

осуществления  $R^8$  представляет собой метил. В других вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой водород, фтор, хлор, метил, этил или метокси. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой водород.

В одном варианте осуществления ни один из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  не представляет собой водород.

В одном варианте осуществления один из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой водород, а другие три из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  не представляют собой водород. В одном варианте осуществления  $R^7$  представляет собой водород и  $R^6$ ,  $R^8$  и  $R^9$  не представляют собой водород. В одном варианте осуществления  $R^9$  представляет собой водород и  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  не представляют собой водород.

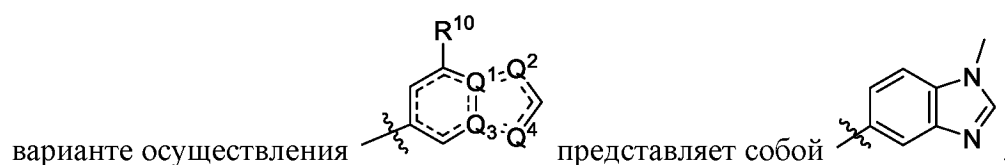
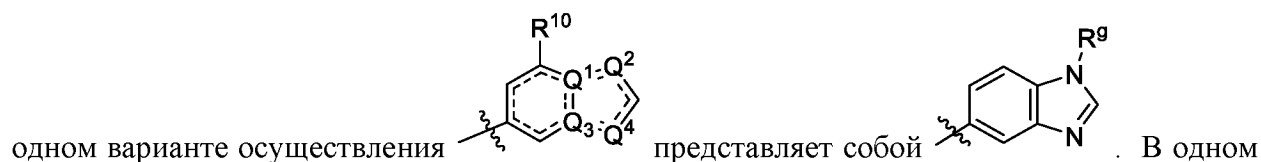
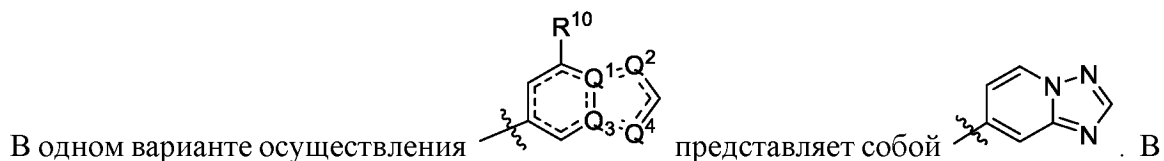
В одном варианте осуществления два из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой водород, а другие два из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  не представляют собой водород. В одном варианте осуществления  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой водород и  $R^6$  и  $R^8$  не представляют собой водород. В одном варианте осуществления  $R^6$  и  $R^9$  представляют собой водород и  $R^7$  и  $R^8$  не представляют собой водород.

В одном варианте осуществления три из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой водород, а другой один из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой водород и  $R^8$  не представляет собой водород. В одном варианте осуществления  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  представляют собой водород и  $R^6$  не представляет собой водород.

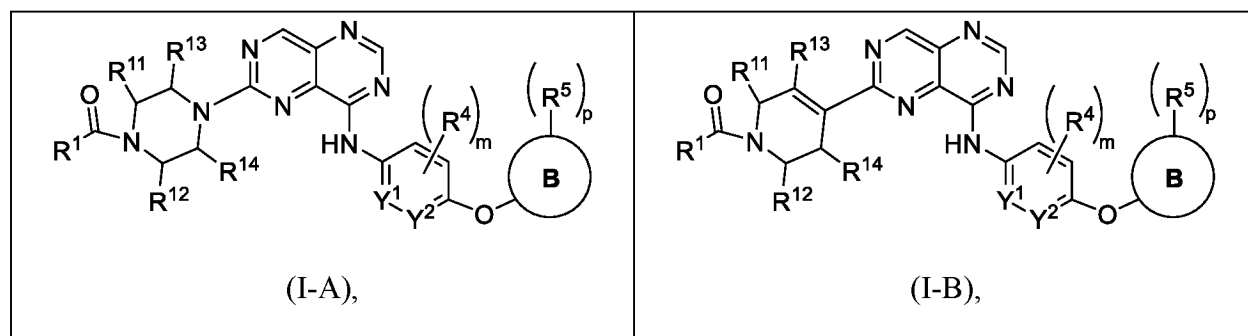
В одном варианте осуществления  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой водород, один из  $R^6$  и  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный алкил, а другой из  $R^6$  и  $R^8$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой водород,  $R^6$  представляет собой необязательно замещенный алкил и  $R^8$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой водород,  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный алкил и  $R^6$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления необязательно замещенный алкил представляет собой метил. В одном варианте осуществления галоген представляет собой фтор. В одном варианте осуществления  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой водород,  $R^8$  представляет собой метил и  $R^6$  представляет собой фтор.

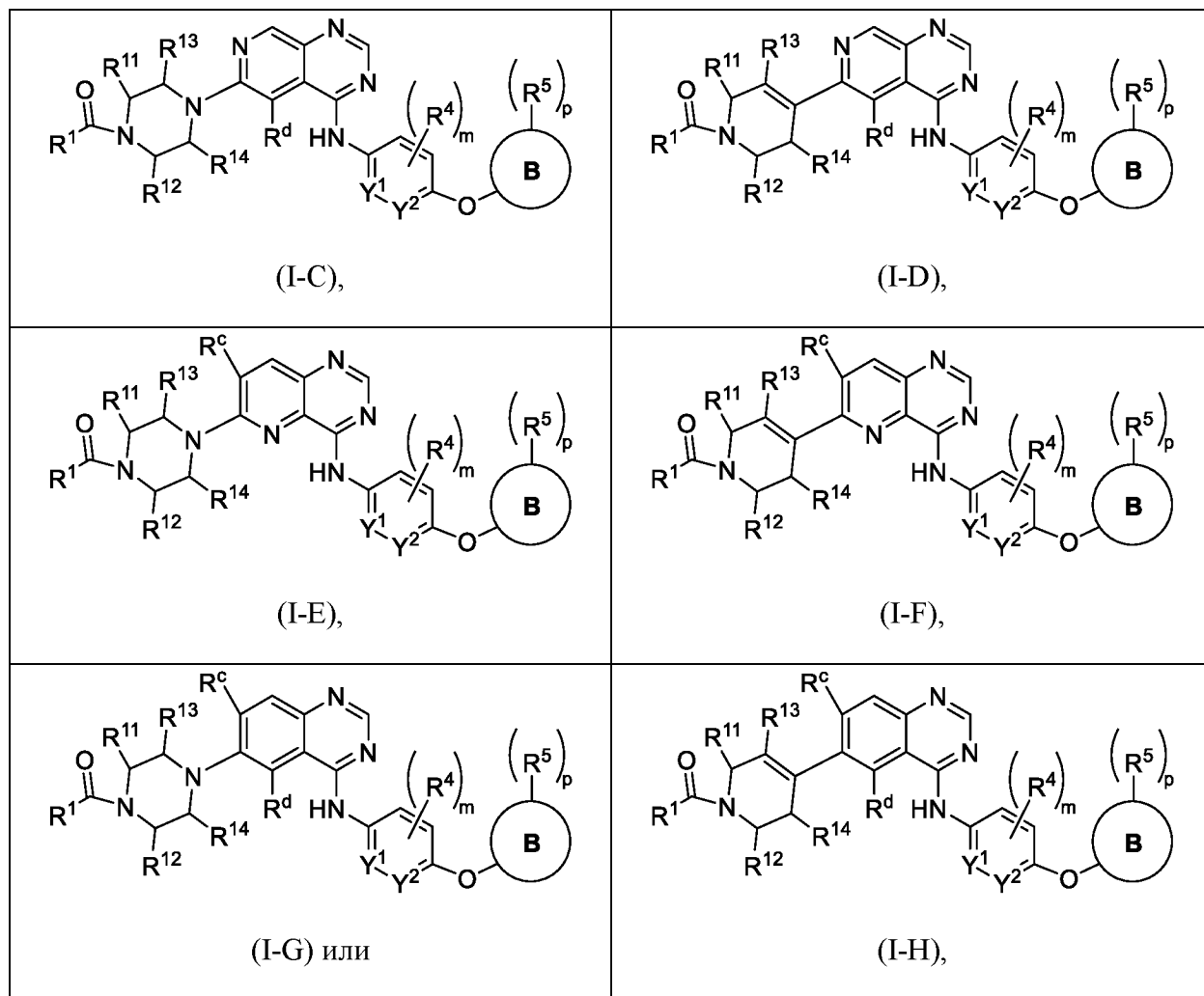
В некоторых вариантах осуществления  $Q^1$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^2$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^3$  представляет собой  $CR^g$  и  $Q^4$  представляет собой  $NR^f$ . В других вариантах

осуществления  $Q^1$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^2$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^3$  представляет собой  $CR^g$  и  $Q^4$  представляет собой  $NR^f$ . В дополнительных вариантах осуществления  $Q^1$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^2$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^3$  представляет собой  $NR^f$  и  $Q^4$  представляет собой  $NR^f$ . В некоторых вариантах осуществления  $Q^1$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^2$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^3$  представляет собой  $CR^g$  и  $Q^4$  представляет собой  $NR^f$ . Еще в других вариантах осуществления  $Q^1$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^2$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^3$  представляет собой  $NR^f$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ . Еще в других вариантах осуществления  $Q^1$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^2$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^3$  представляет собой  $CR^g$  и  $Q^4$  представляет собой  $NR^f$ . Еще в других вариантах осуществления  $Q^1$  представляет собой  $CR^g$ ,  $Q^2$  представляет собой  $NR^f$ ,  $Q^3$  представляет собой  $NR^f$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^f$  представляет собой водород, метил или отсутствует. В определенных вариантах осуществления  $R^f$  представляет собой водород или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления  $R^g$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^g$  отсутствует.



В одном варианте осуществления соединение представляет собой любую из следующих формул:

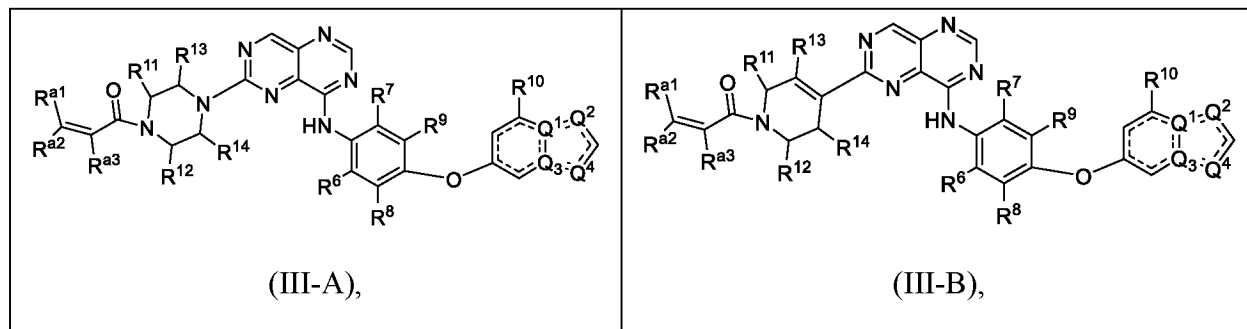


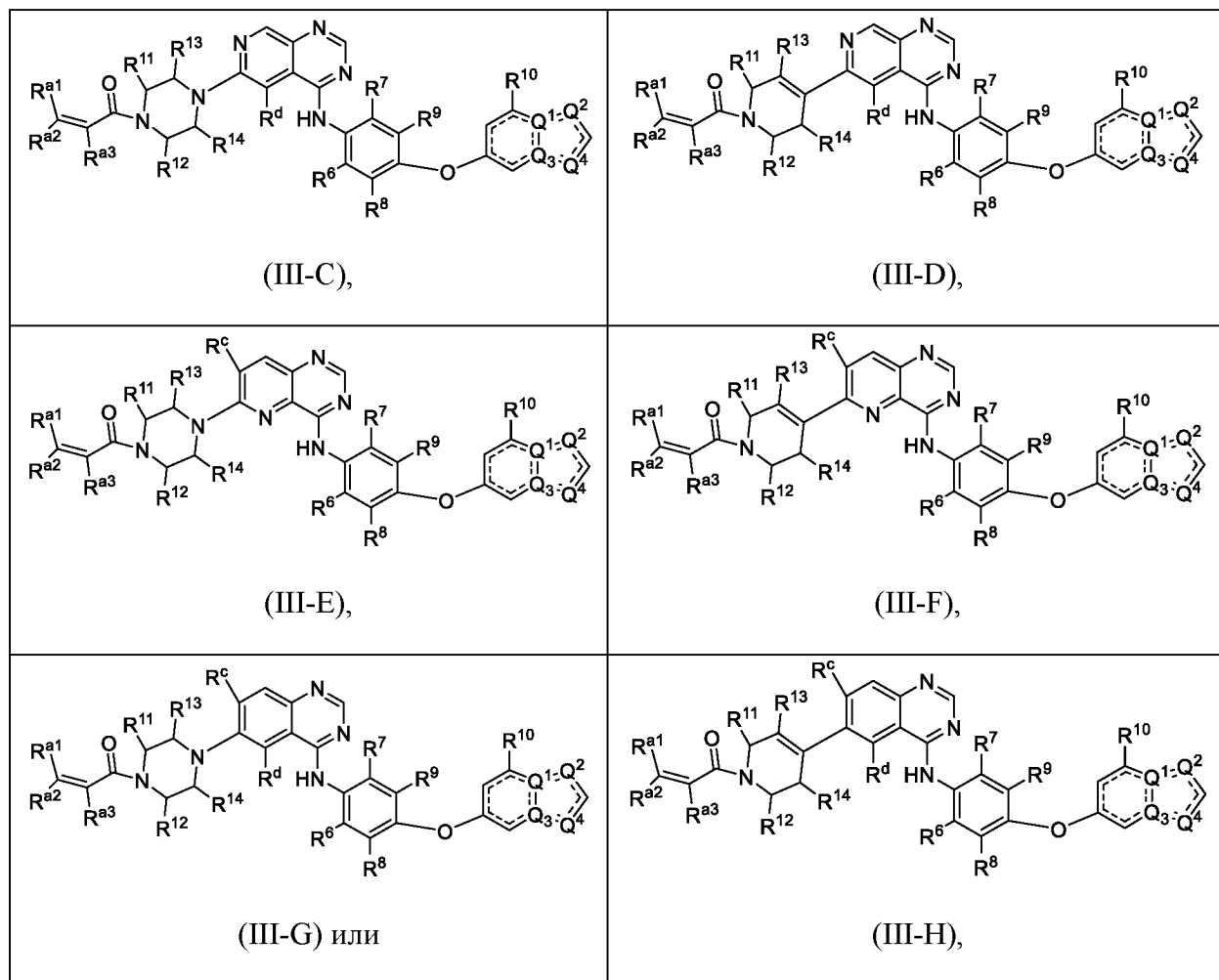


или их энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров, или их фармацевтически приемлемую соль,

где  $R^1, R^4, R^5, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^c, R^d, Y^1, Y^2$ , кольцо B, m и p определены в данном описании или в другом месте.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой любую из следующих формул:

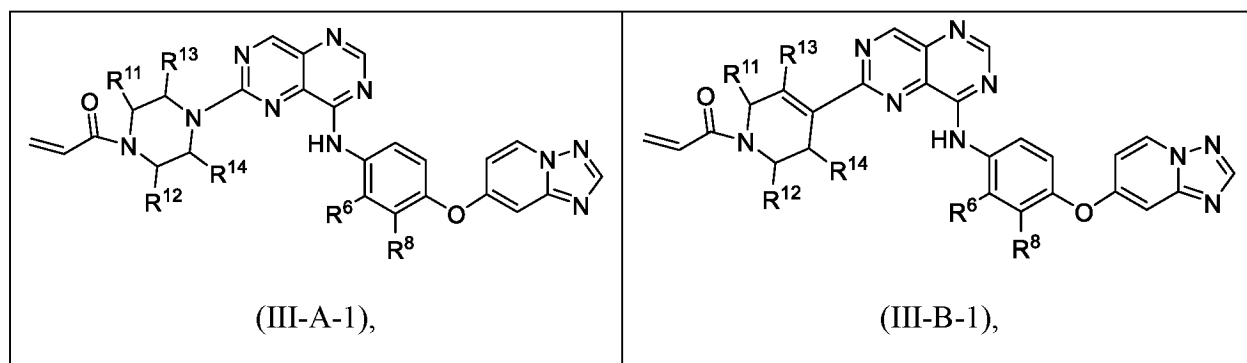


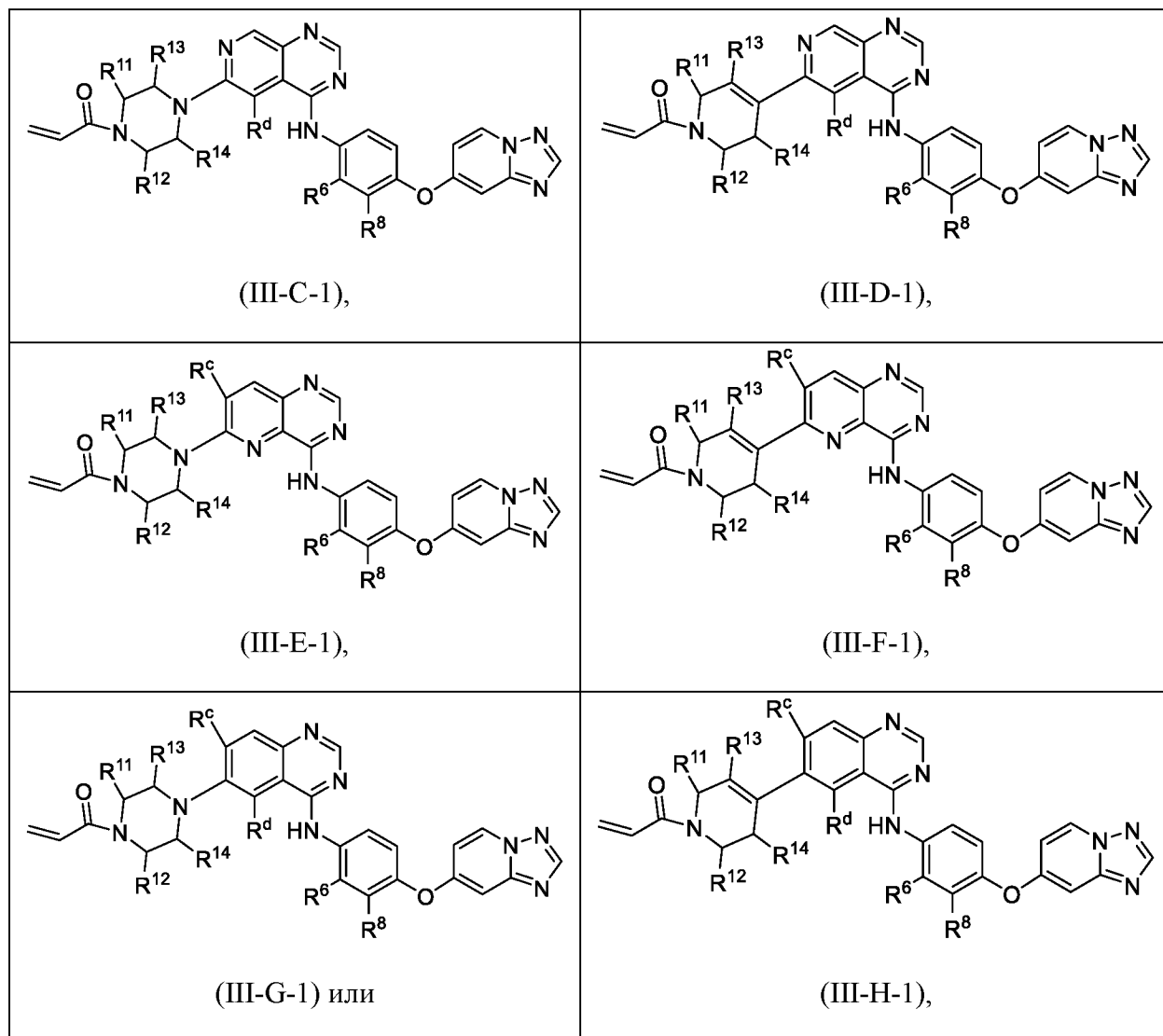


или их энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров, или их фармацевтически приемлемую соль,

где  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  определены в данном описании или в другом месте.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой любую из следующих формул:

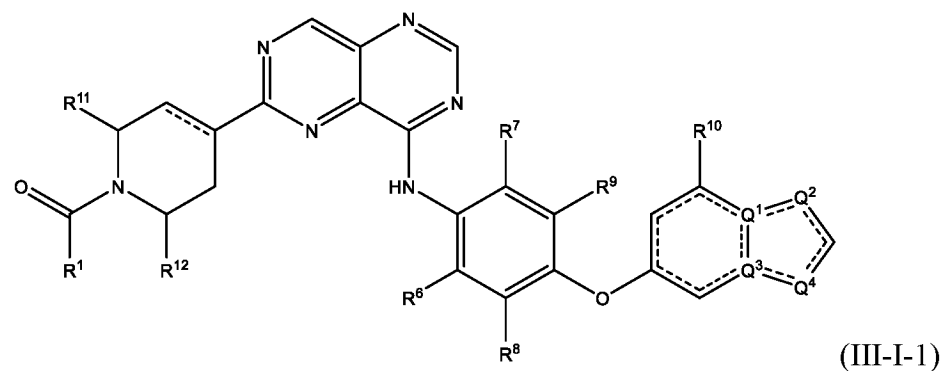




или их энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров, или их фармацевтически приемлемую соль,

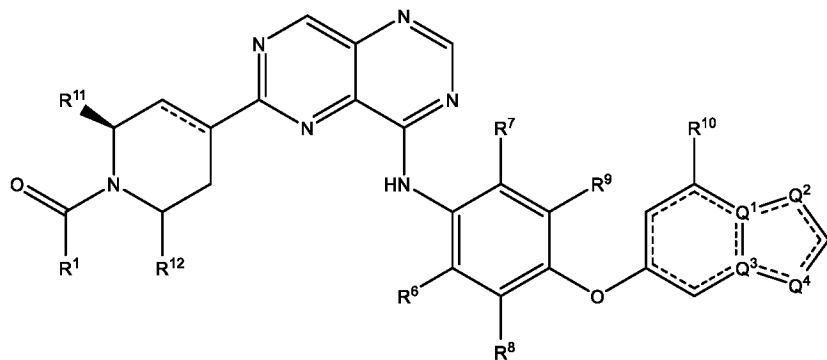
где  $R^6$ ,  $R^8$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^c$  и  $R^d$  определены в данном описании или в другом месте.

В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-1) или их фармацевтически приемлемая соль:



где  $Q^1-Q^4$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

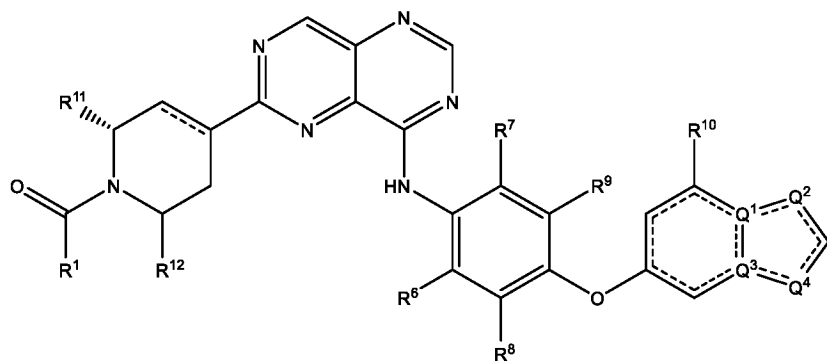
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-2) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-2)

где  $Q^1-Q^4$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

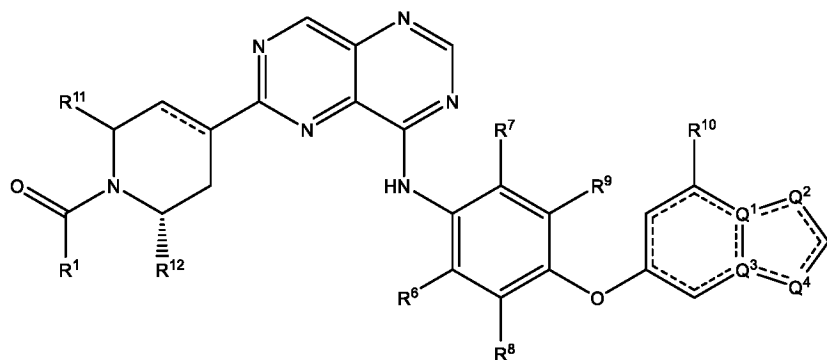
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-3) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-3)

где  $Q^1-Q^4$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

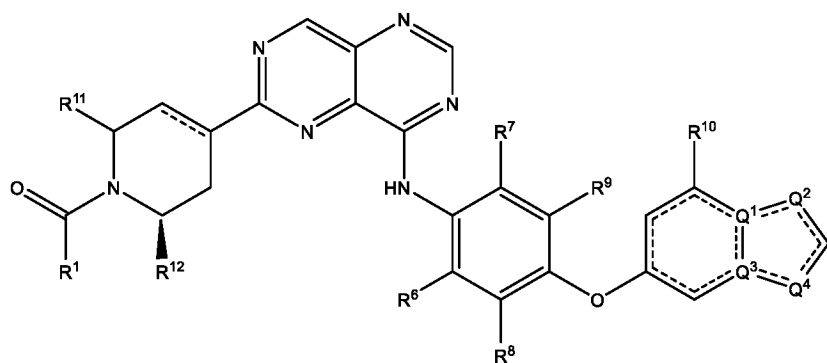
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-4) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-4)

где  $Q^1-Q^4$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

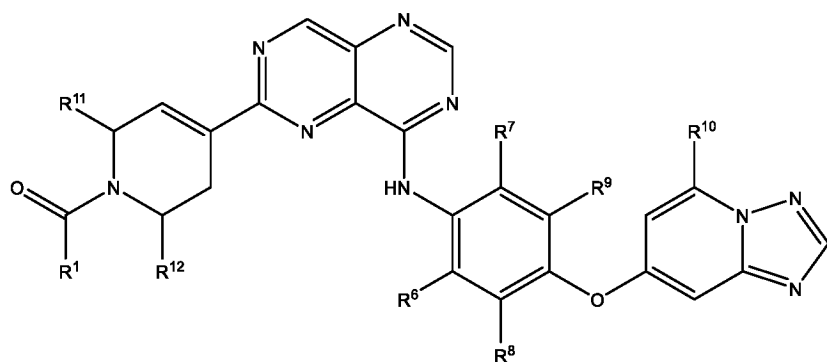
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-5) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-5)

где  $Q^1$ - $Q^4$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

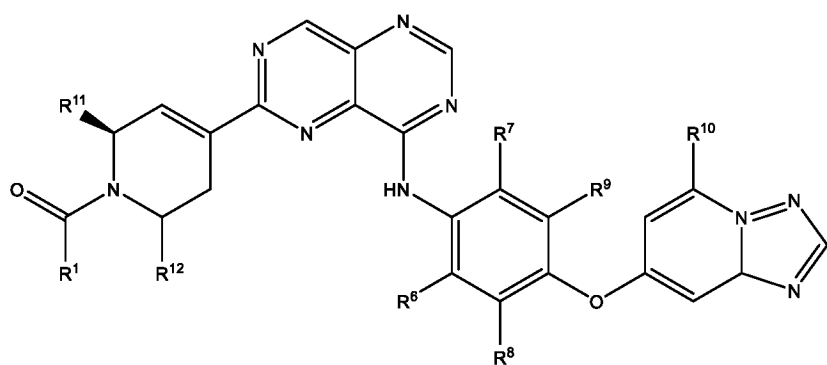
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-6) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-6)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-7) или их фармацевтически приемлемая соль:

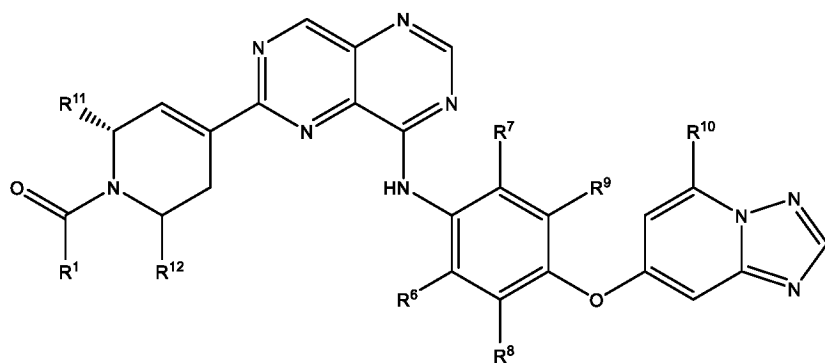


(III-I-7)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-8) или их фармацевтически приемлемая соль:

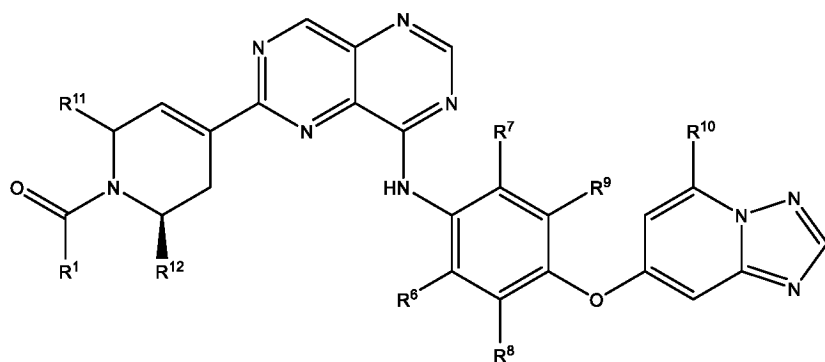




(III-I-8)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

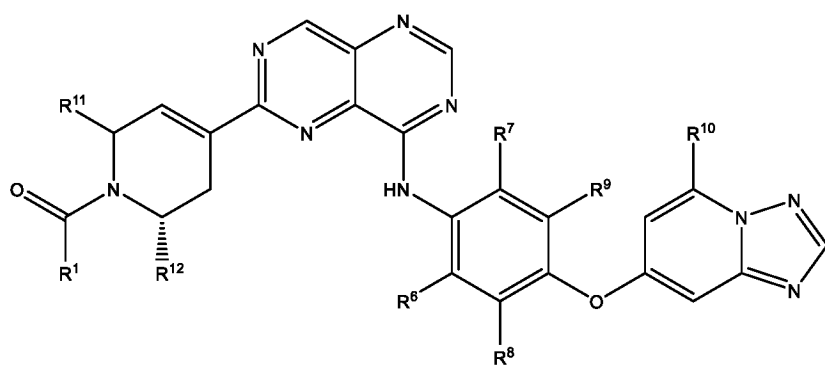
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-9) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-9)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

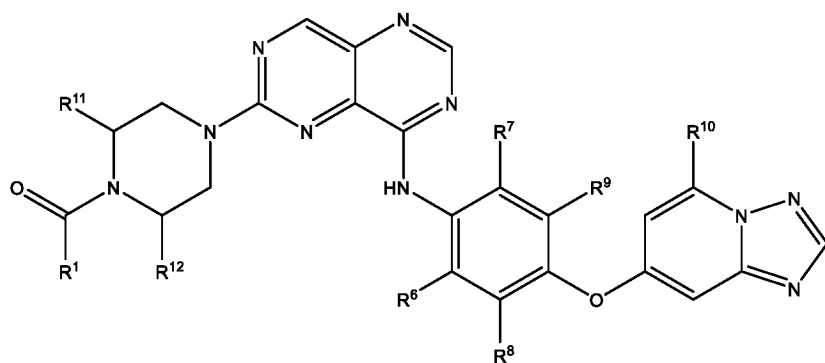
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-10) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-10)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

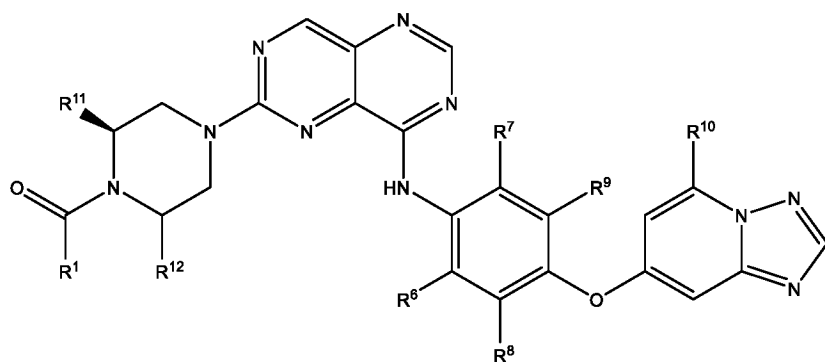
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-11) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-11)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

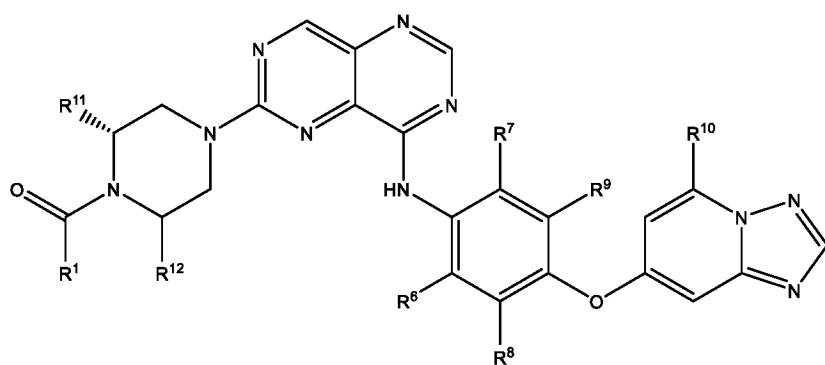
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-12) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-12)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.

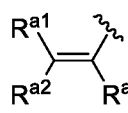
В определенных аспектах соединения формулы (III) представлены соединения формулы (III-I-13) или их фармацевтически приемлемая соль:



(III-I-13)

где  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{12}$  определены в данном описании.


В одном варианте осуществления любой из формул (III-I-1) - (III-I-13)  $R^1$

представляет собой , где  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  определены в данном описании. В определенных вариантах осуществления  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$  и  $R^{a3}$  представляют собой H.

В одном варианте осуществления любой из формул (III-I-1) - (III-I-13) каждый из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой H, галоген,  $C_{1-4}$  алкил или  $C_{1-4}$  галогеналкил. В определенных вариантах осуществления  $R^7$  и  $R^9$  представляют собой H; и каждый  $R^6$  и  $R^8$  независимо представляет собой галоген или  $C_{1-4}$  алкил.

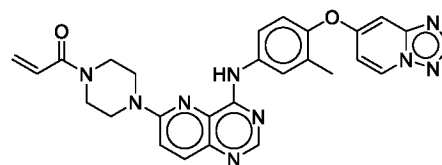
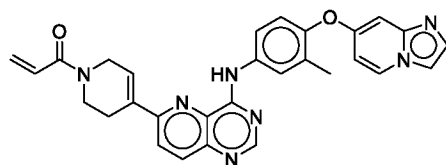
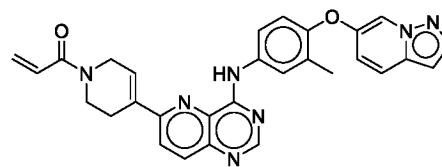
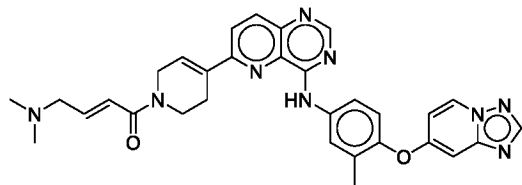
В одном варианте осуществления любой из формул (III-I-1) - (III-I-13) каждый из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой H и  $R^{12}$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой H и  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

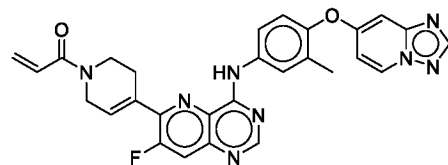
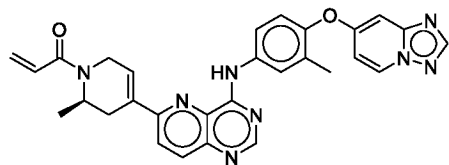
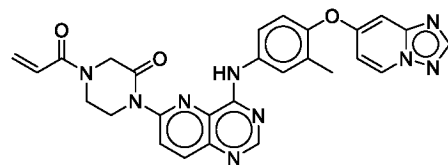
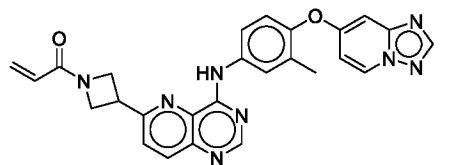
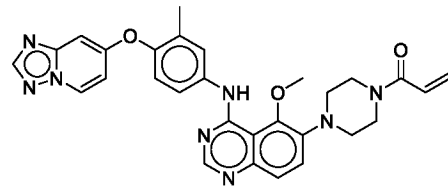
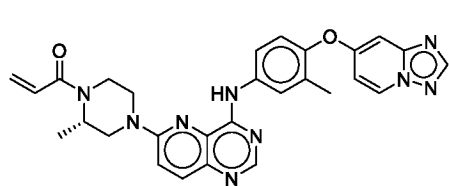
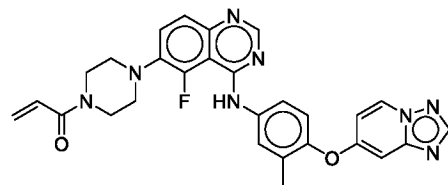
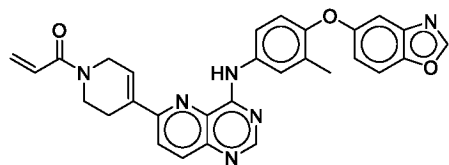
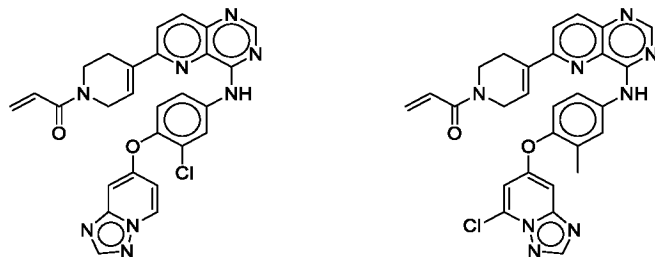
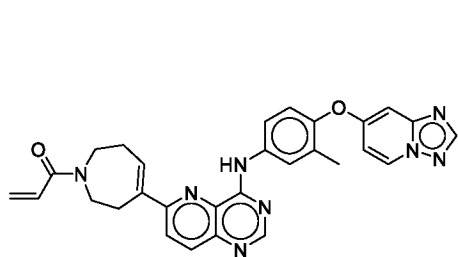
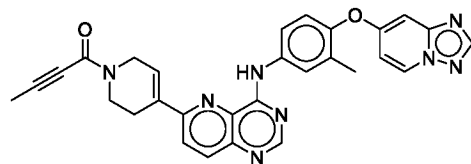
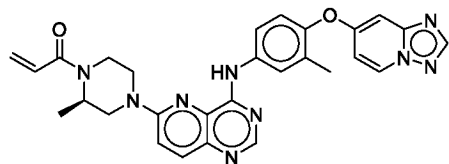
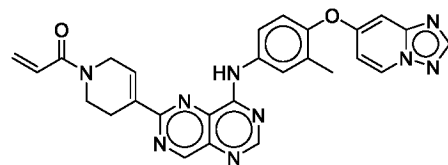
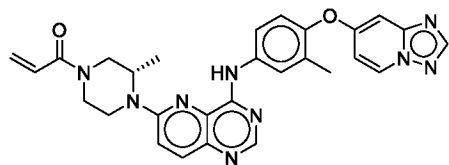
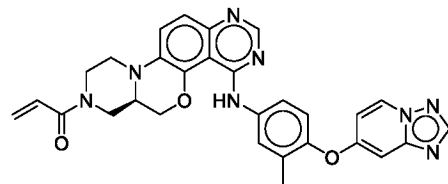
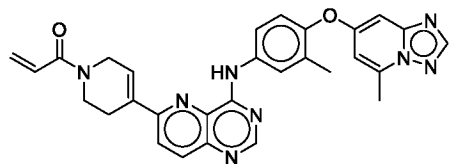
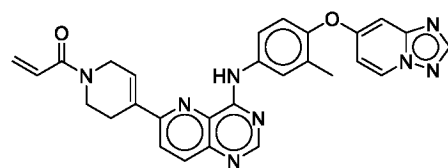
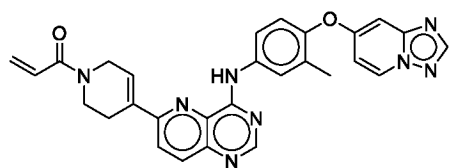
В одном варианте осуществления любой из формул (III-I-1) - (III-I-13)  $R^{10}$  представляет собой H, галоген или  $C_1$ - $C_4$  алкил.

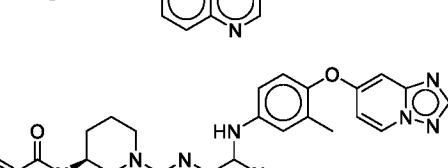
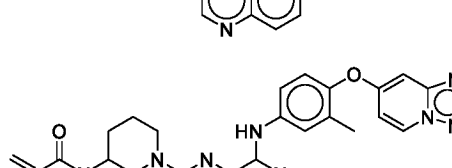
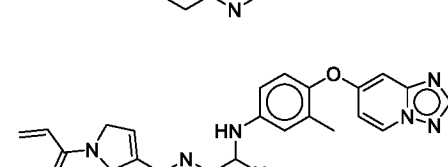
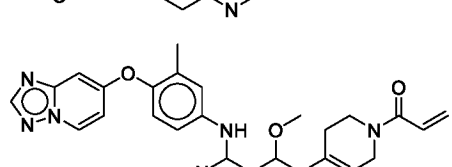
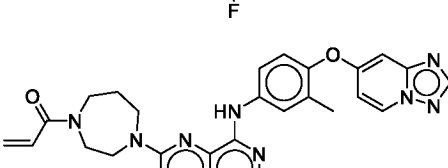
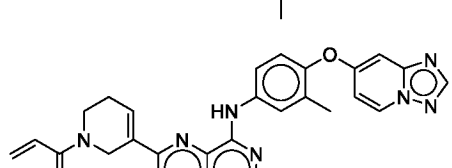
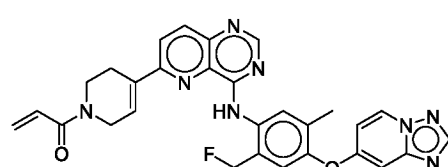
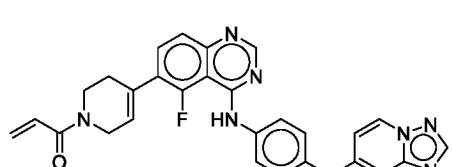
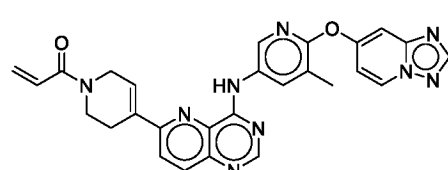
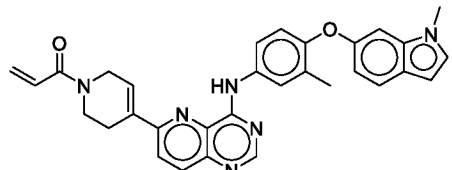
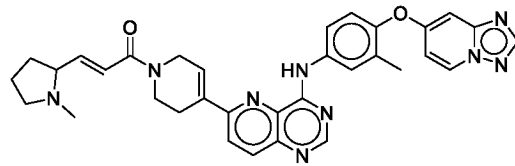
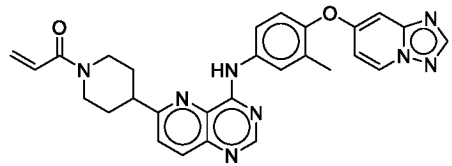
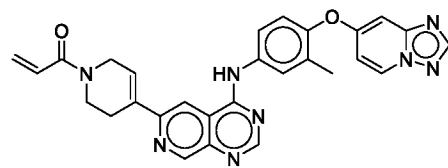
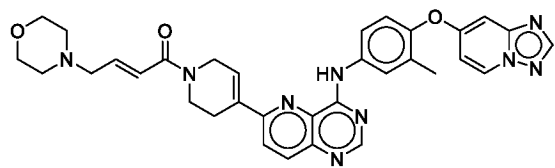
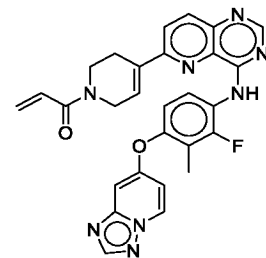
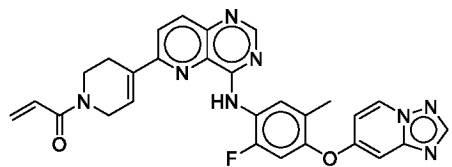
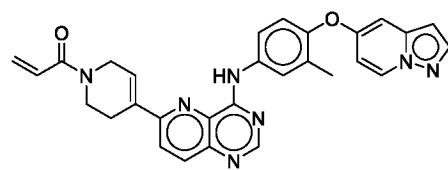
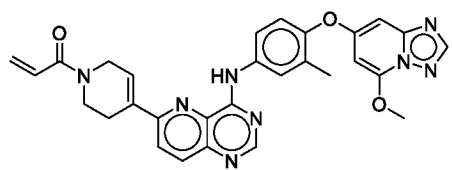
В одном варианте осуществления любой из формул (III-I-1) - (III-I-13)  $R^1$  представляет собой ; каждый из  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой H, галоген или  $C_{1-4}$  алкил; каждый из  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил; и  $R^{10}$  представляет собой H, галоген или  $C_{1-4}$  алкил.

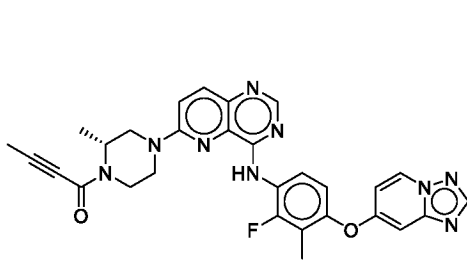
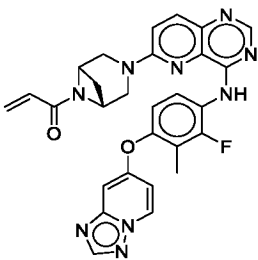
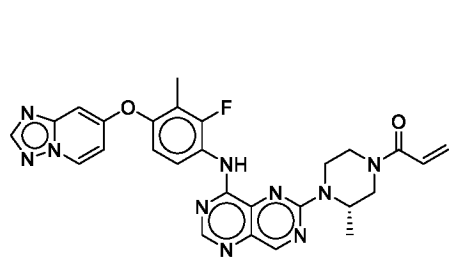
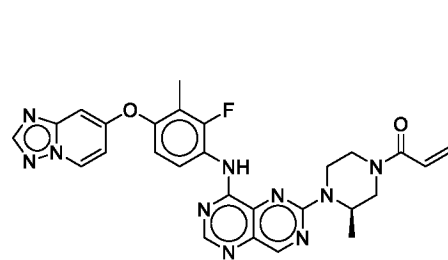
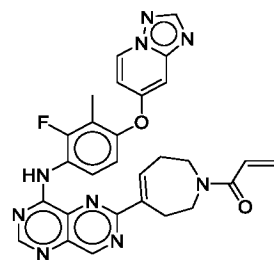
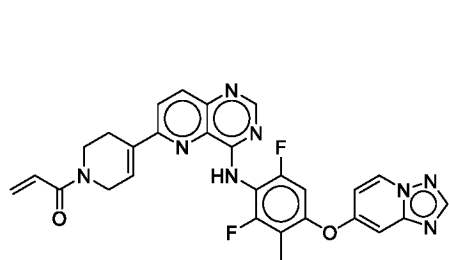
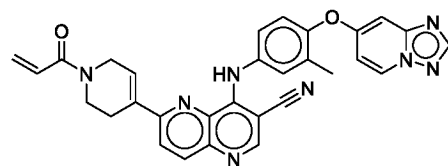
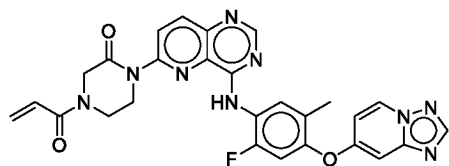
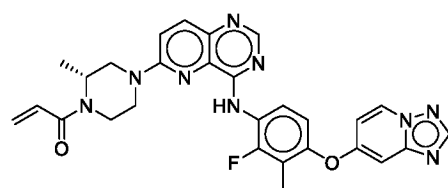
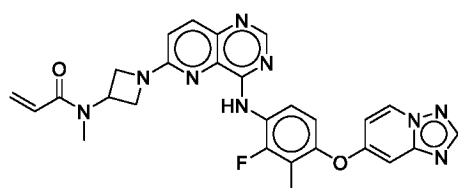
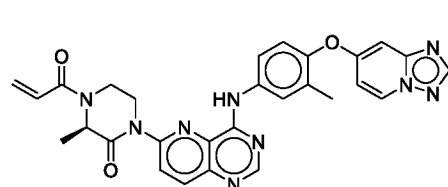
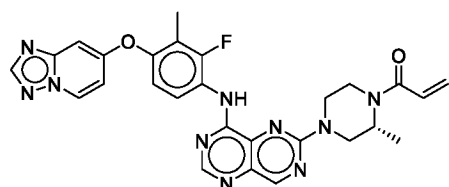
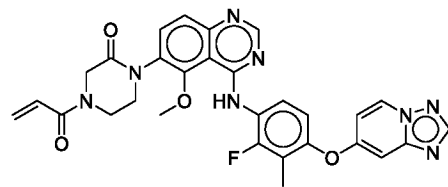
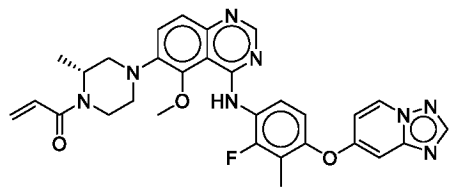
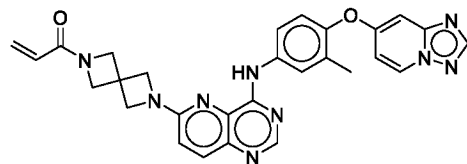
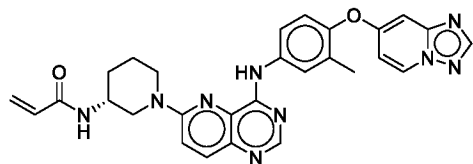
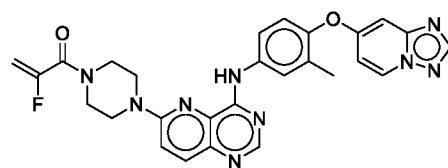
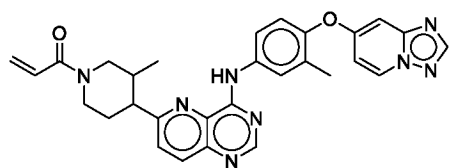
В одном варианте осуществления любой из формул (III-A-1), (III-B-1), (III-C-1), (III-D-1), (III-E-1), (III-F-1), (III-G-1), (III-H-1) и (III-I-1) - (III-I-13)  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил и  $R^6$  представляет собой галоген. В одном варианте осуществления необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил представляет собой метил. В одном варианте осуществления галоген представляет собой фтор. В одном варианте осуществления  $R^8$  представляет собой метил и  $R^6$  представляет собой фтор.

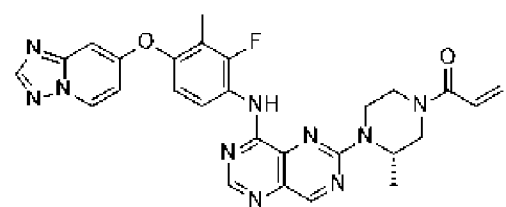
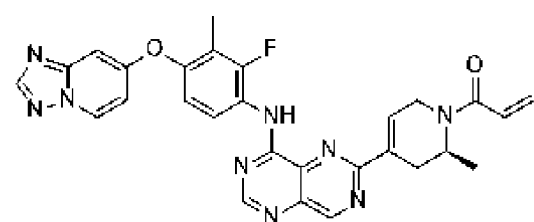
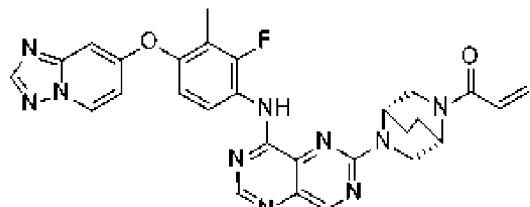
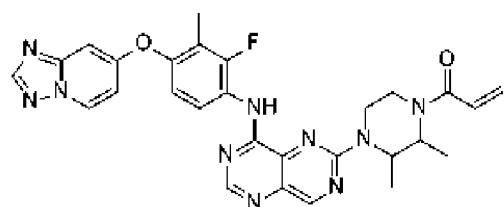
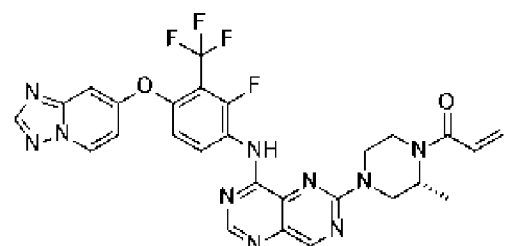
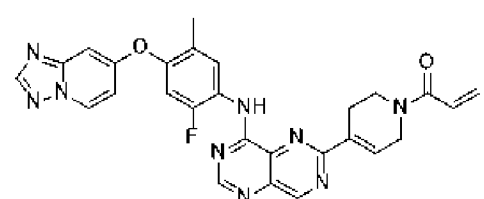
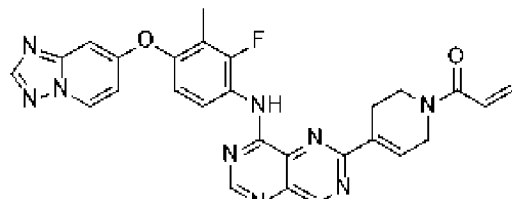
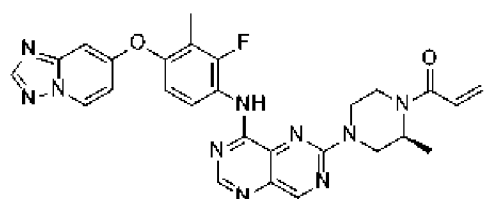
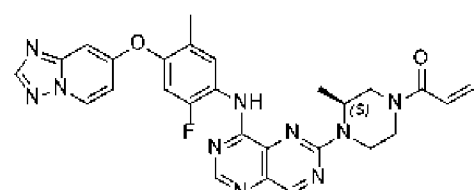
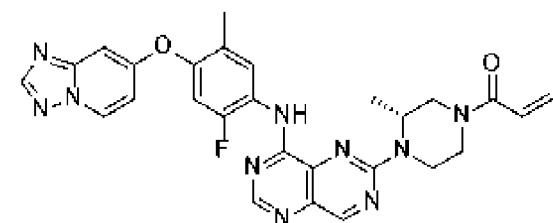
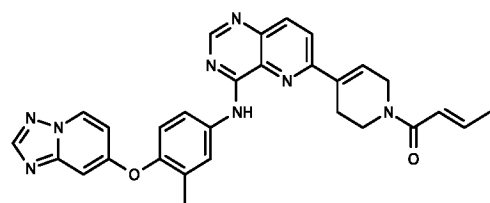
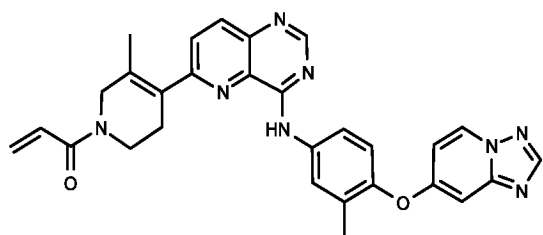
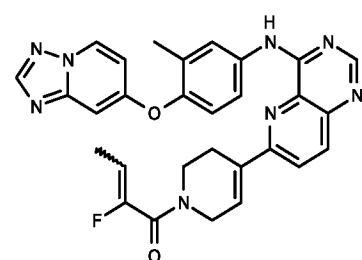
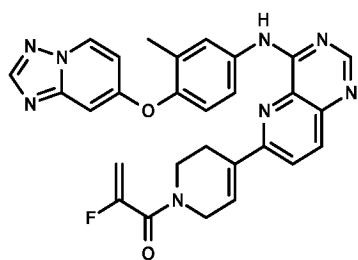
В некоторых вариантах осуществления в данном описании раскрыты соединения следующих структур:

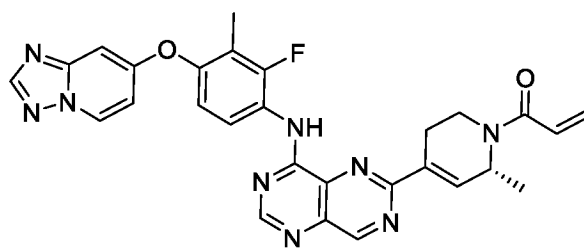
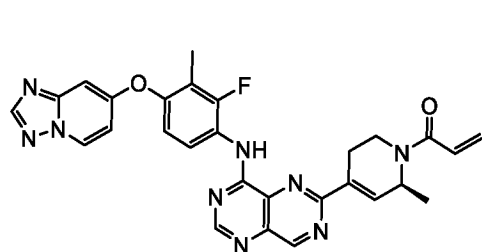
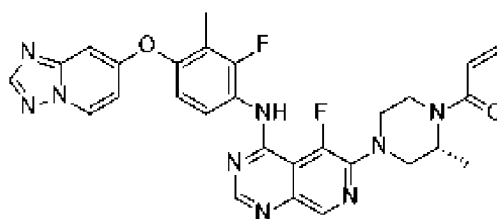
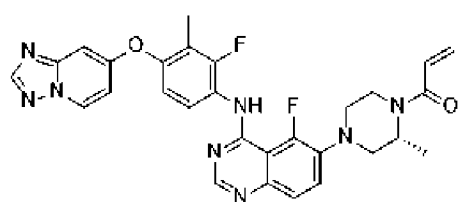
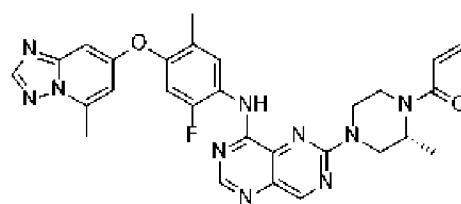
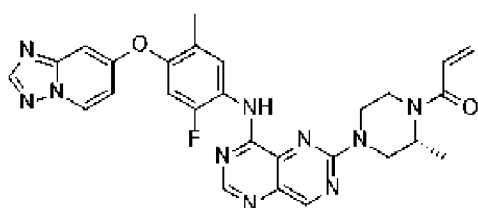
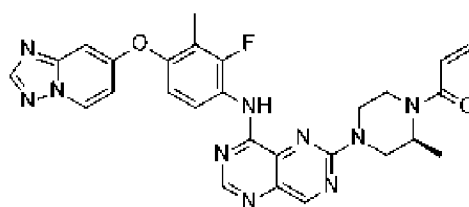
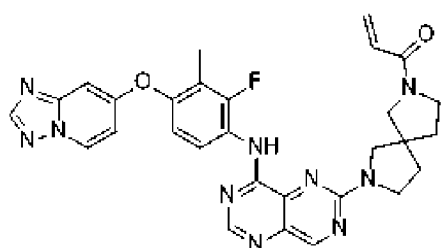
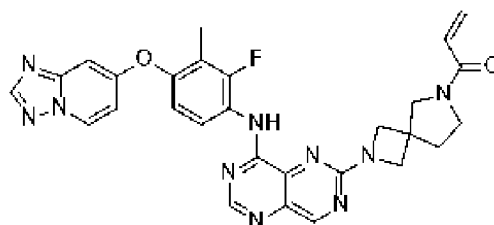
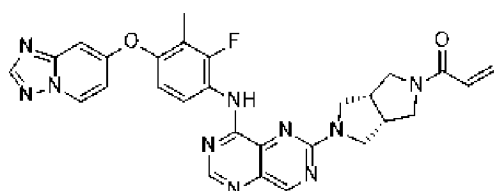
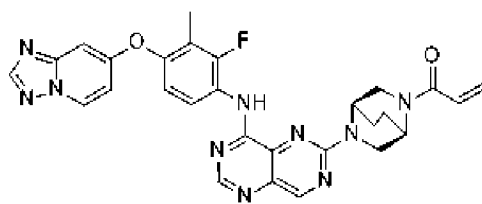
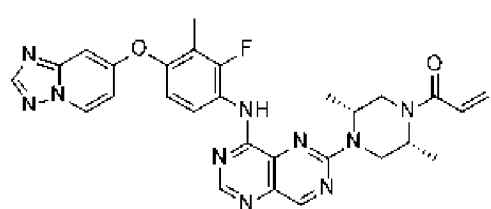




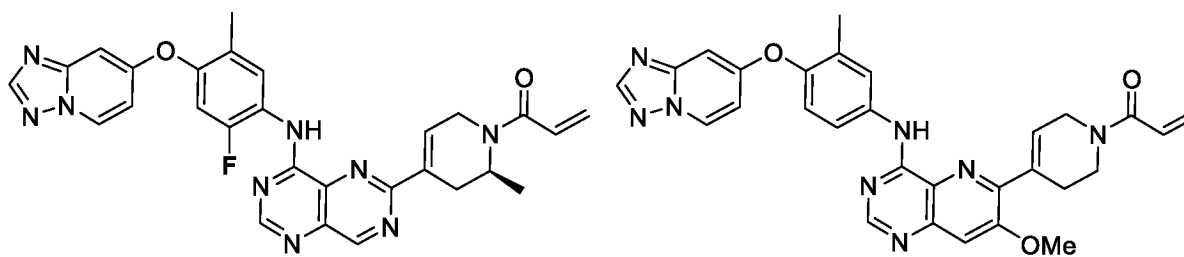
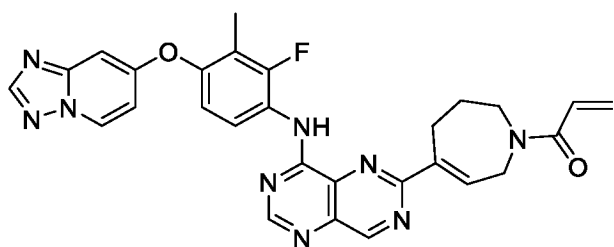
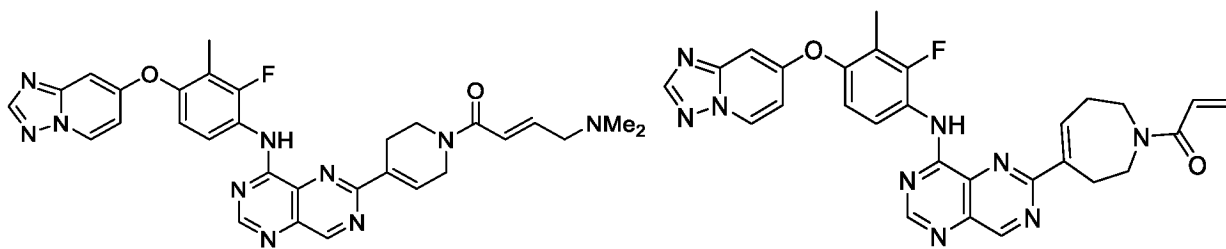
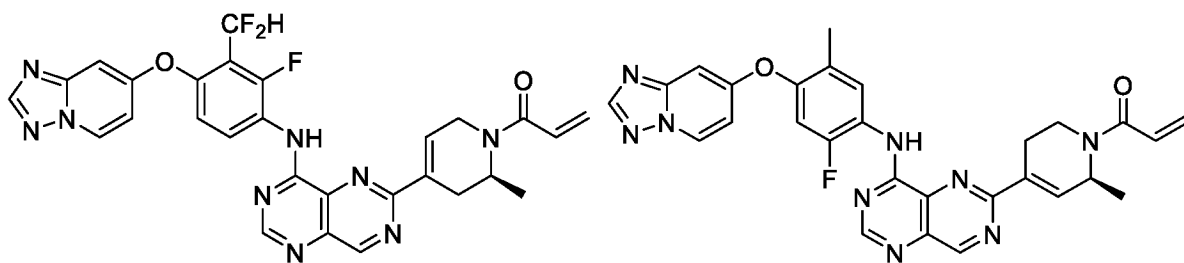
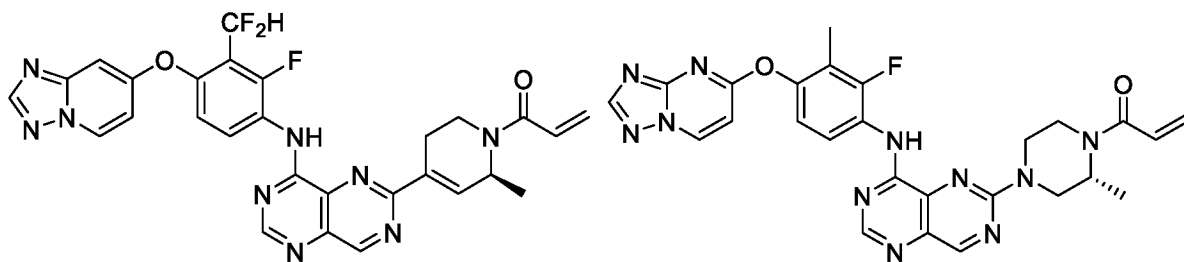
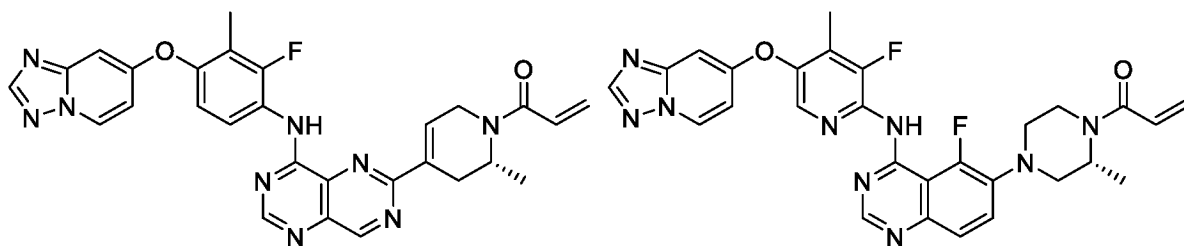


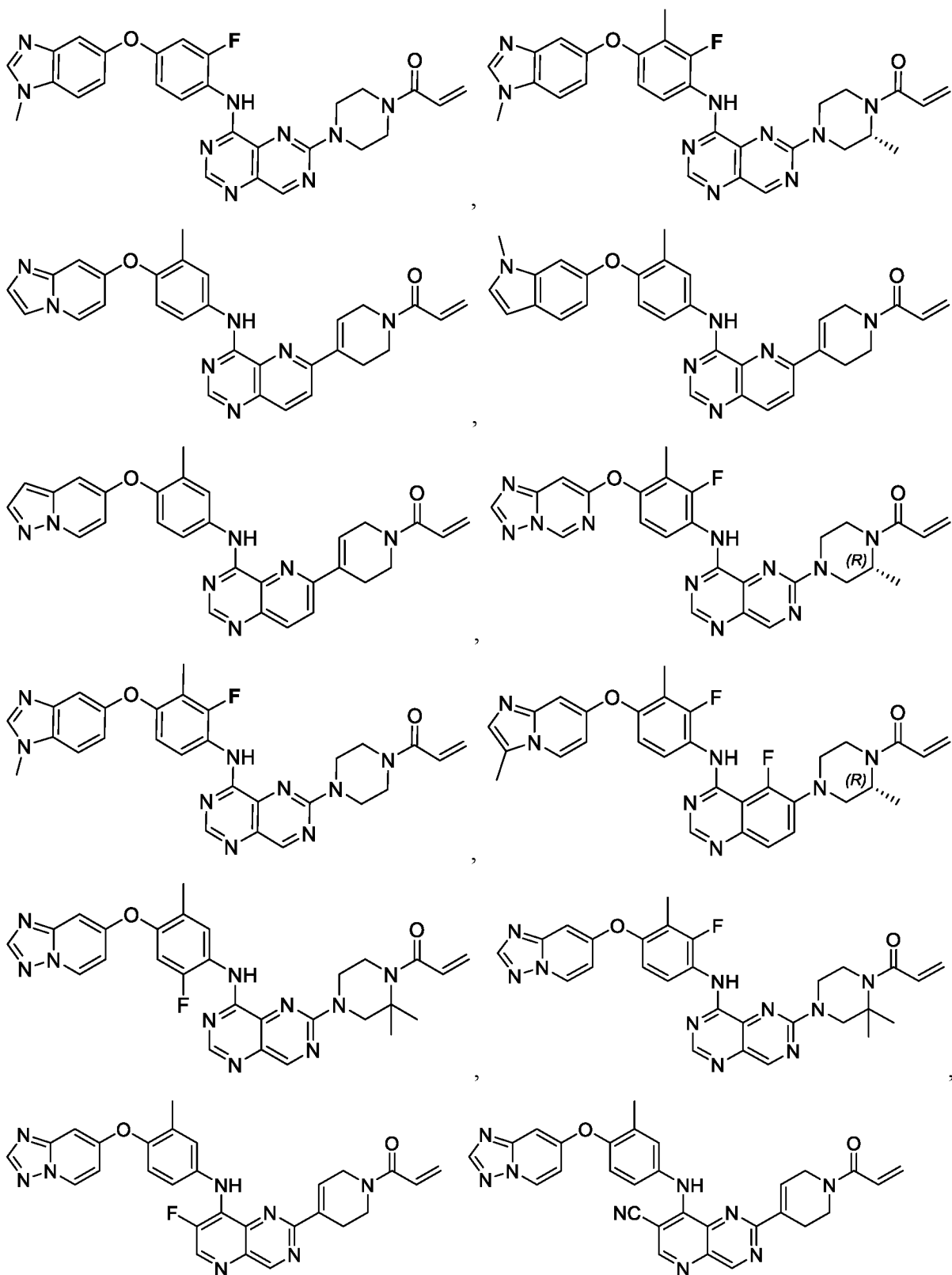


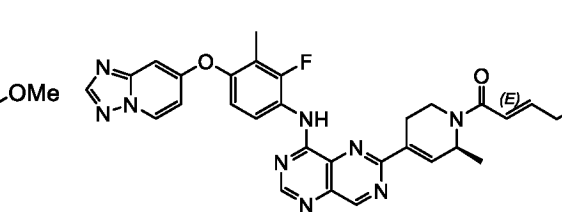
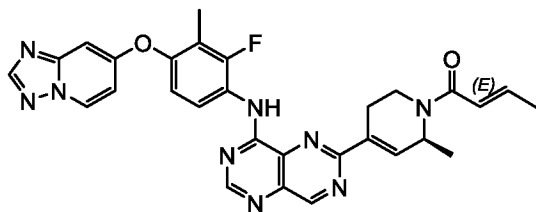
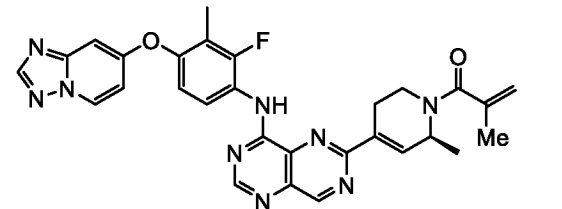
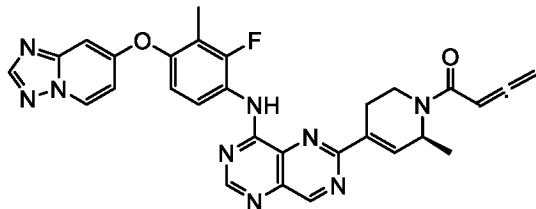
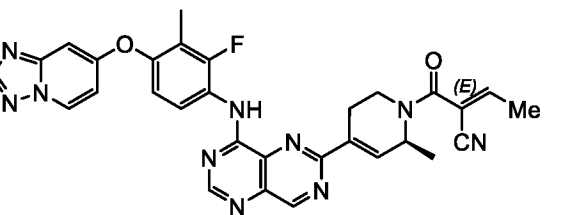
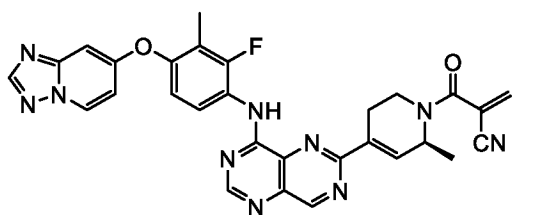
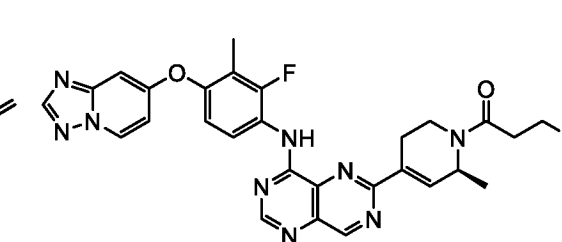
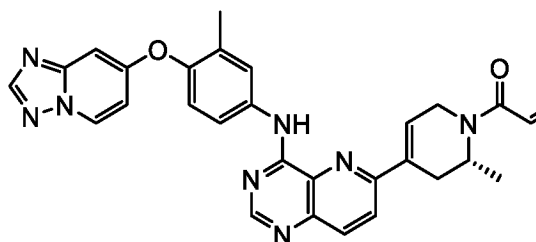
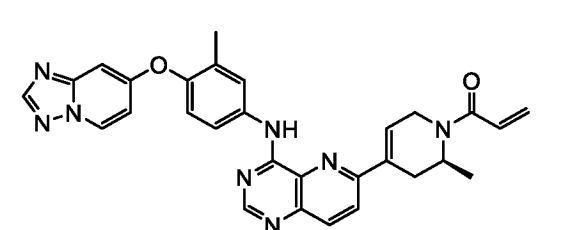
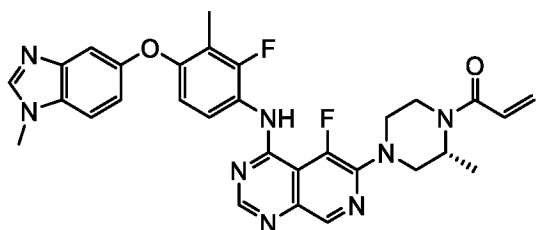
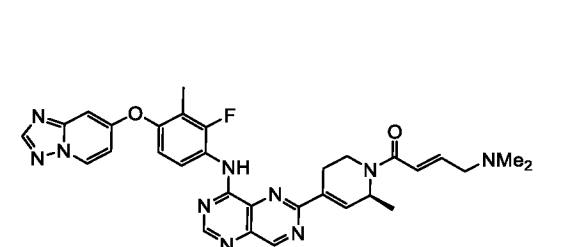
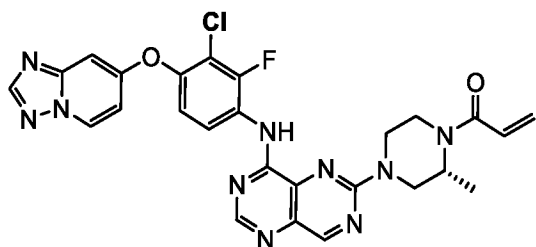
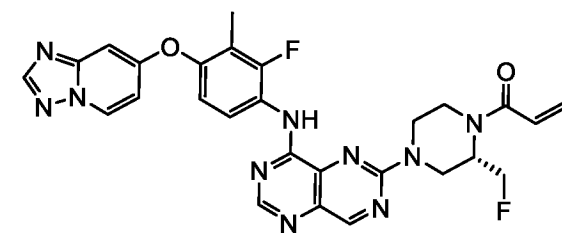
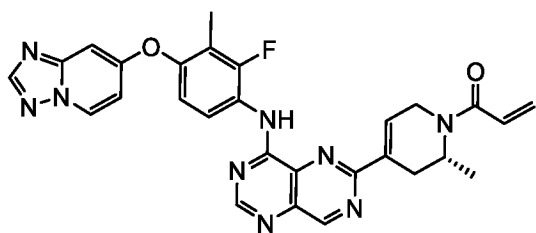


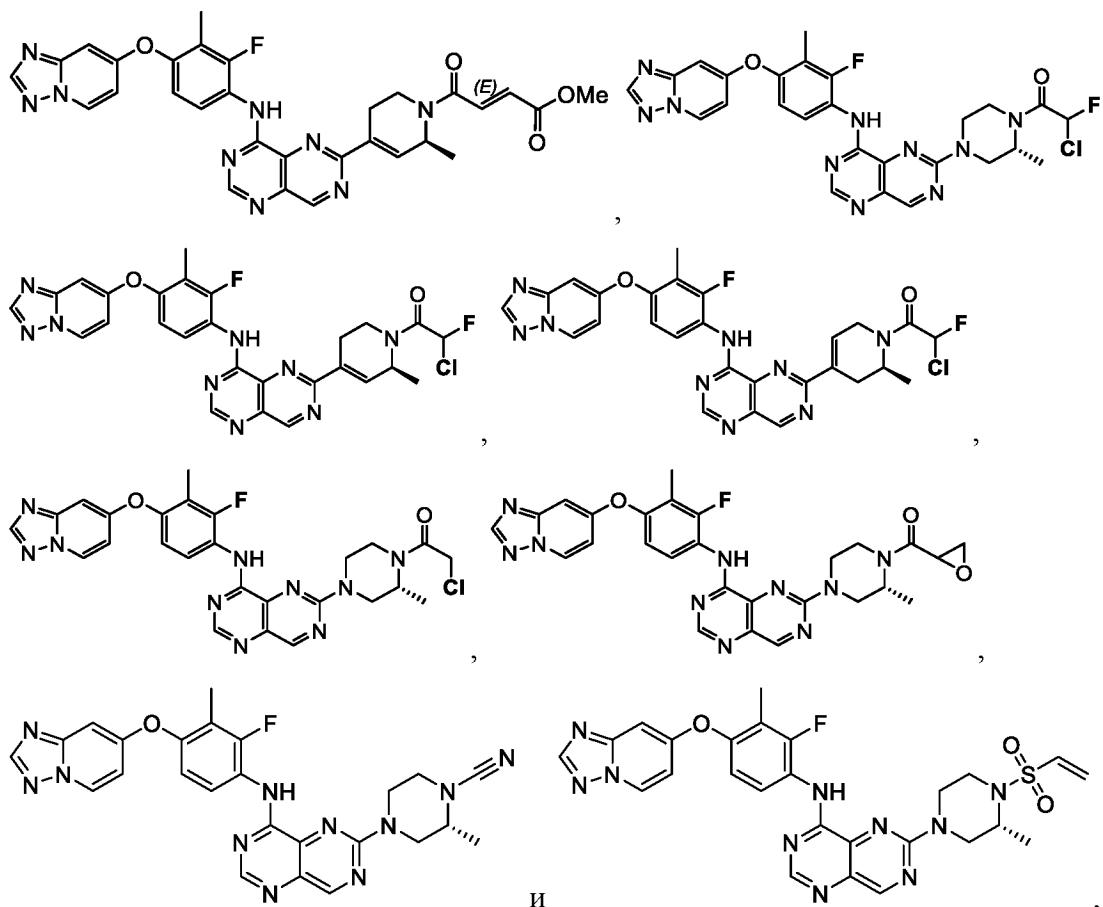






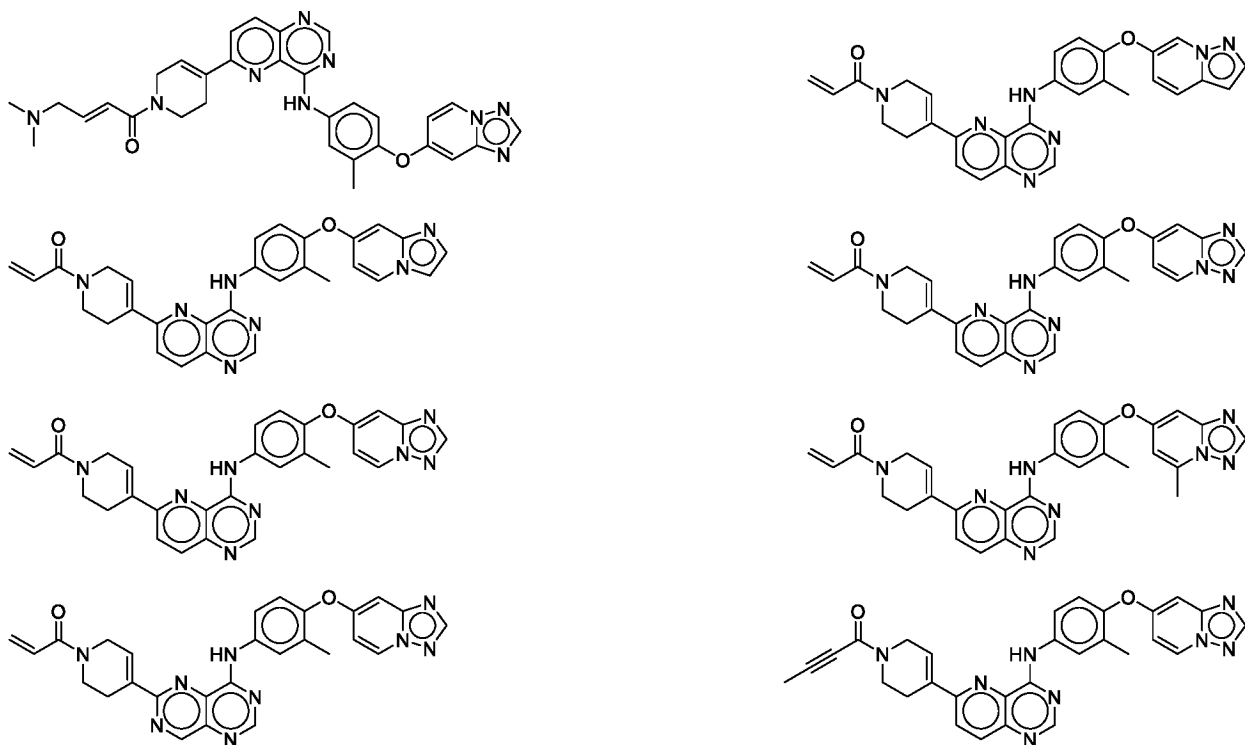


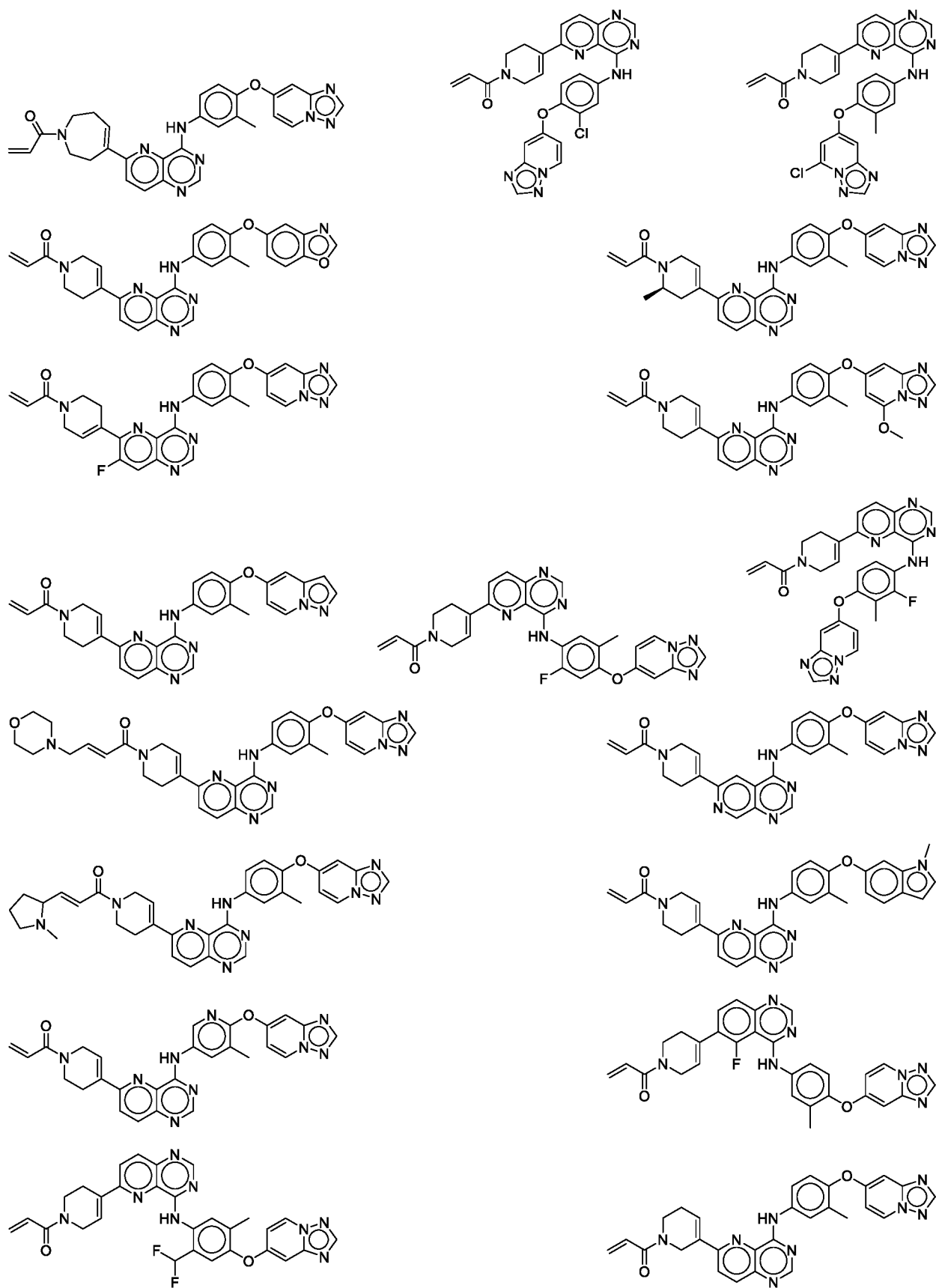


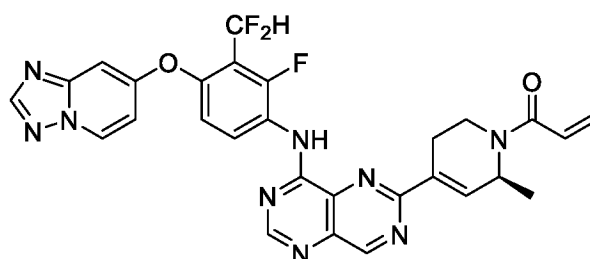
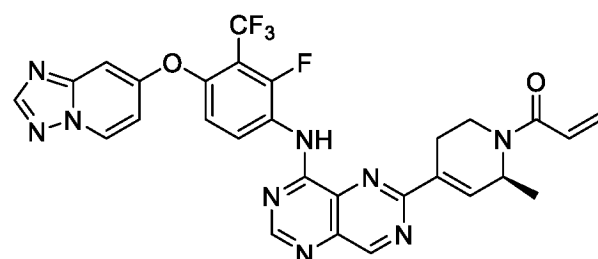
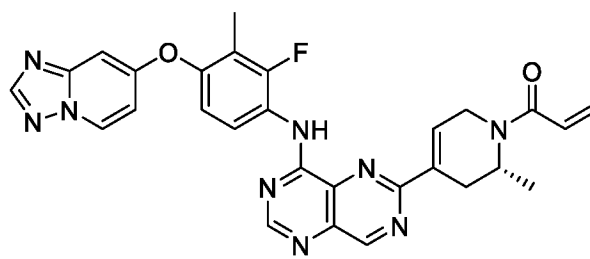
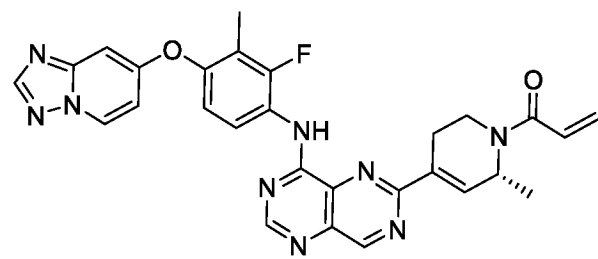
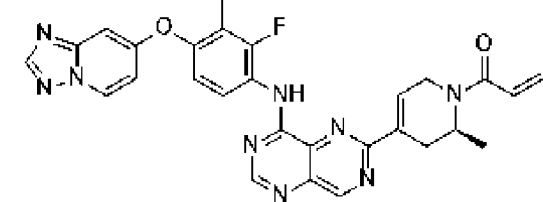
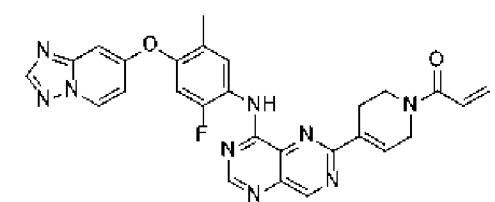
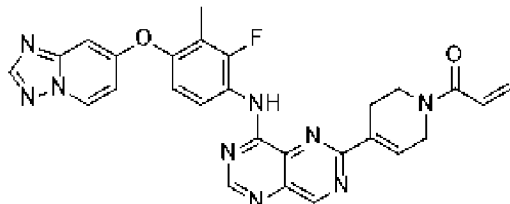
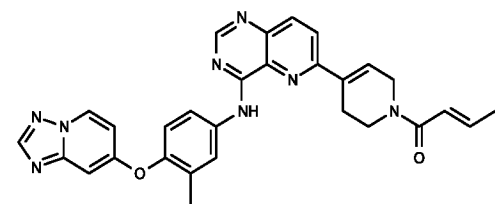
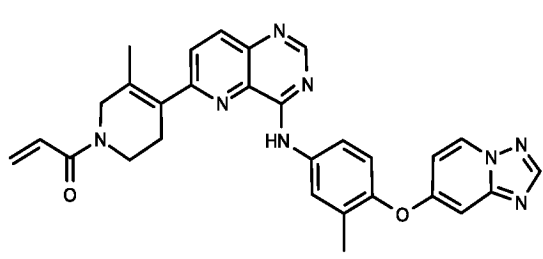
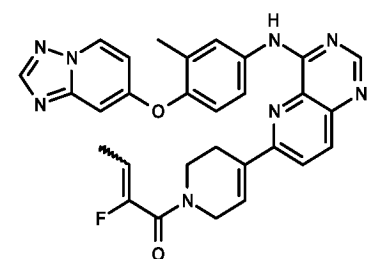
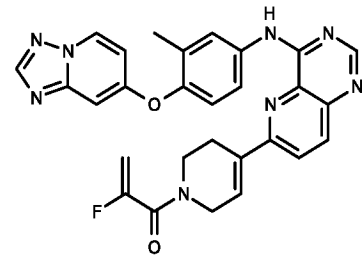
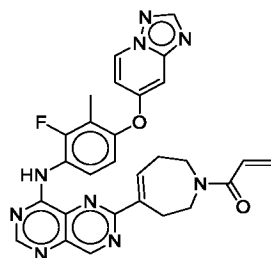
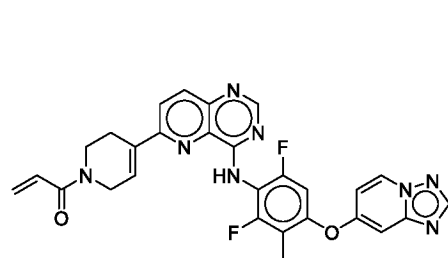
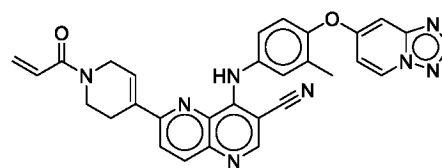
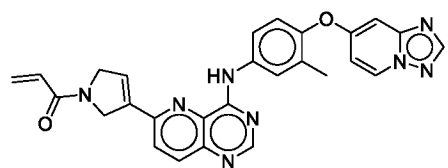


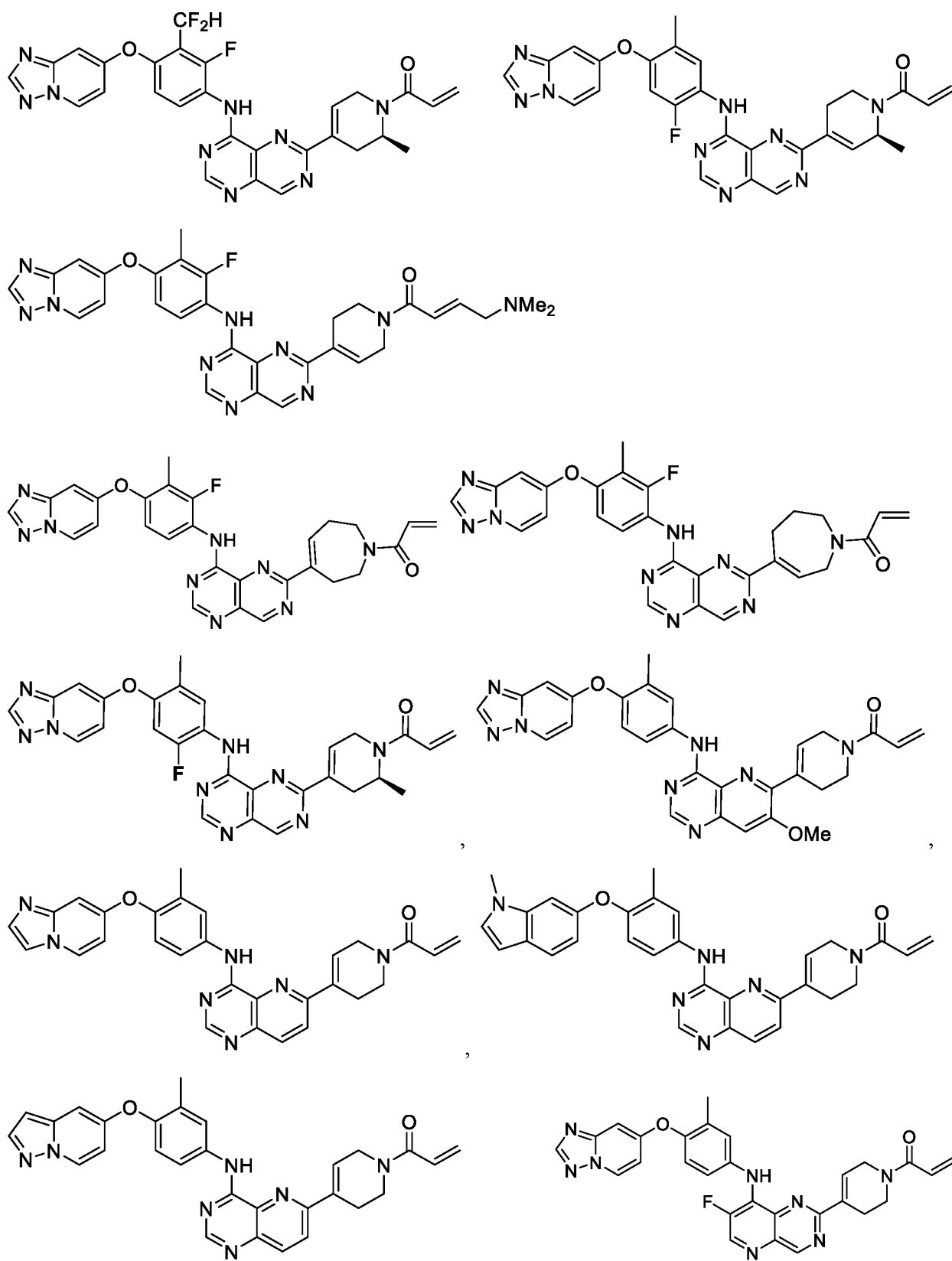
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

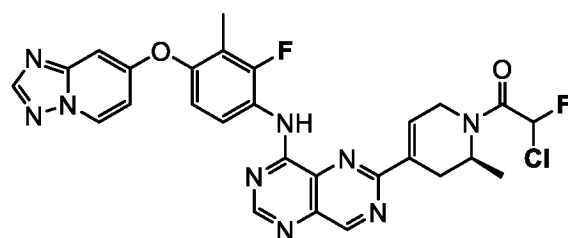
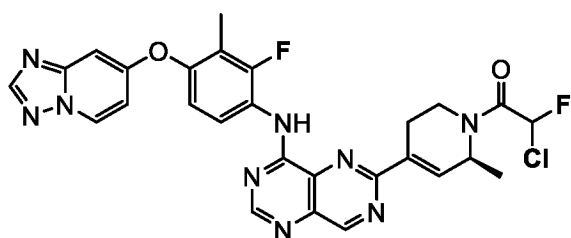
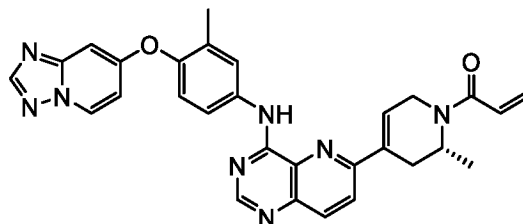
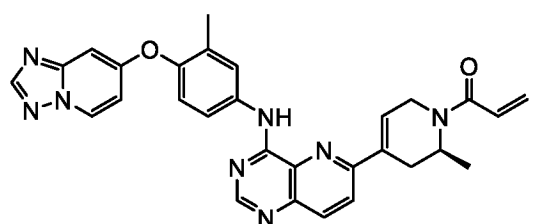
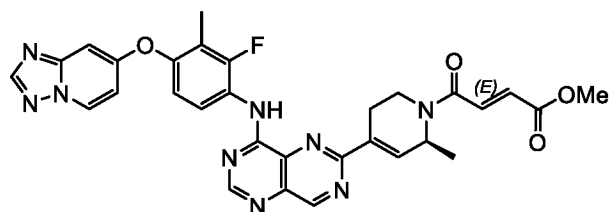
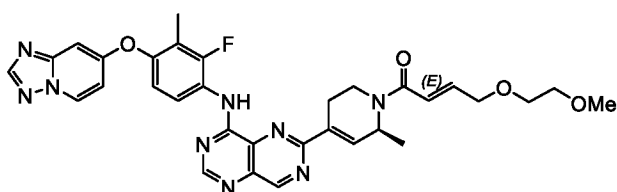
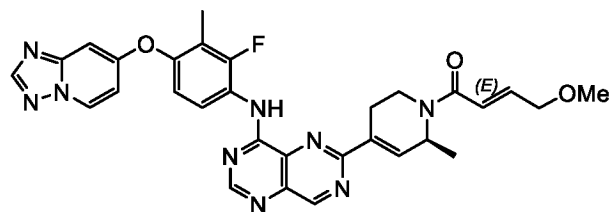
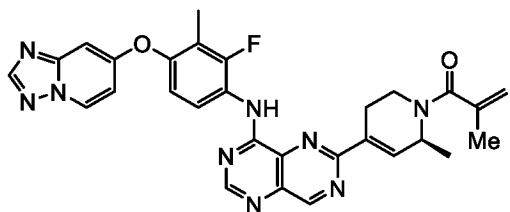
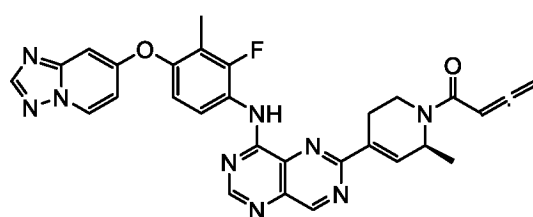
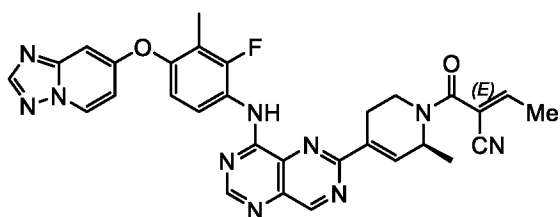
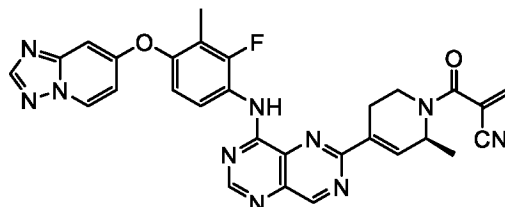
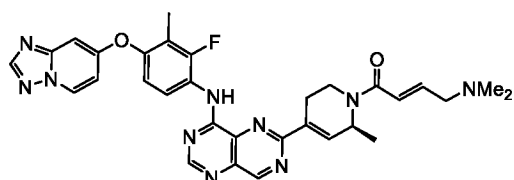
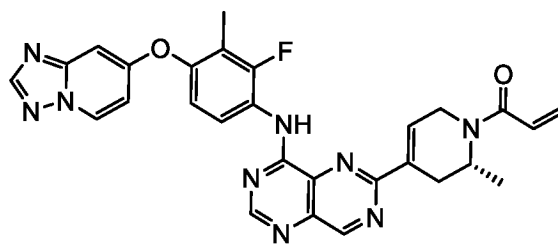
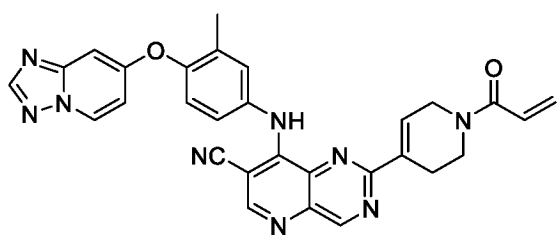
В некоторых вариантах осуществления в данном описании раскрыты соединения следующих структур:



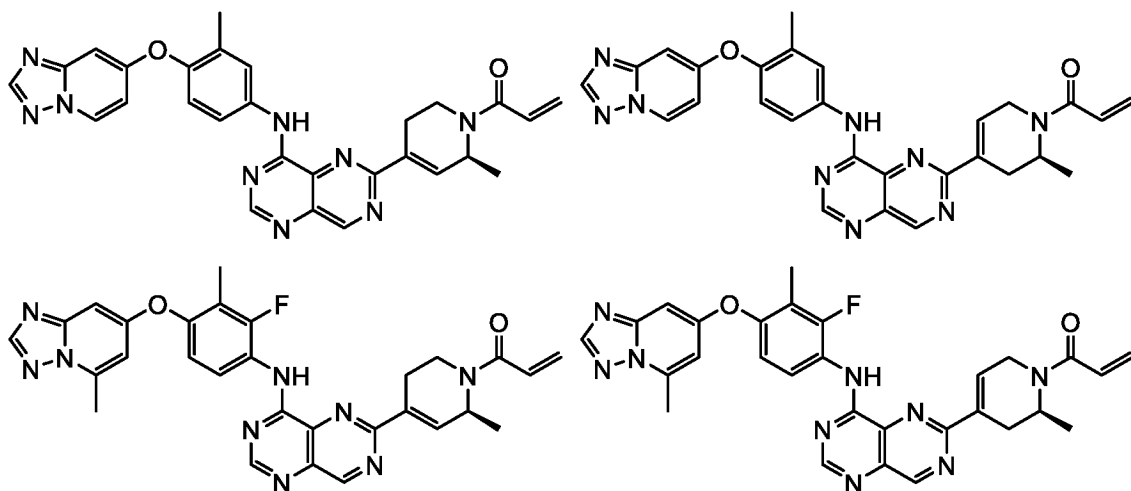






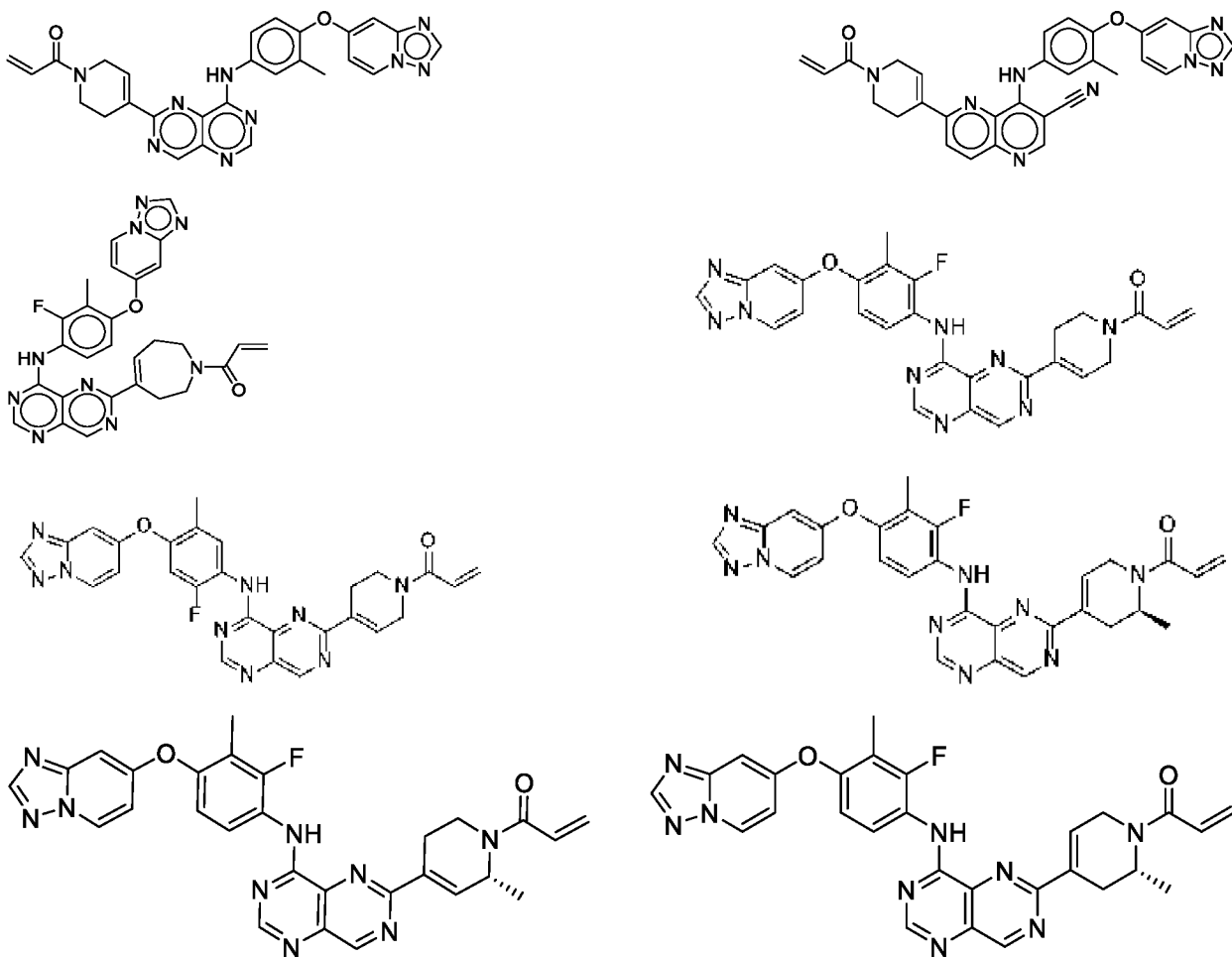


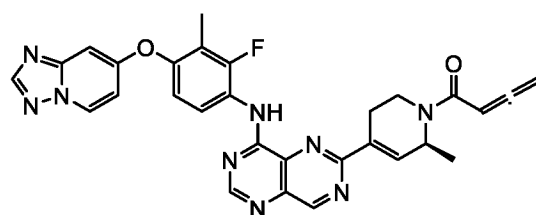
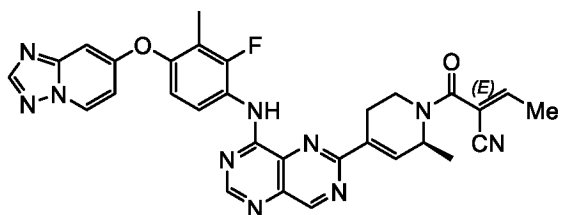
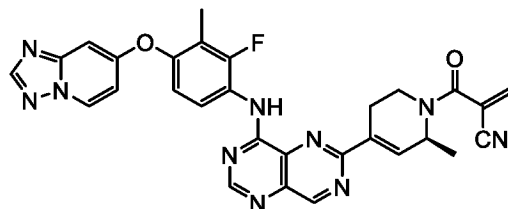
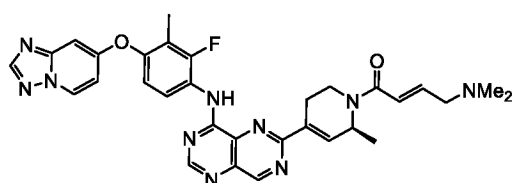
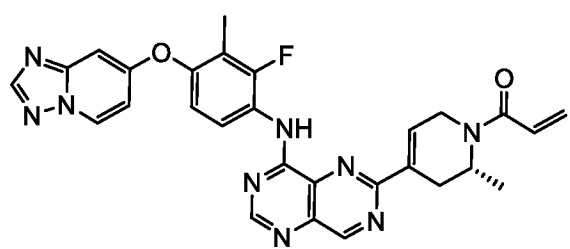
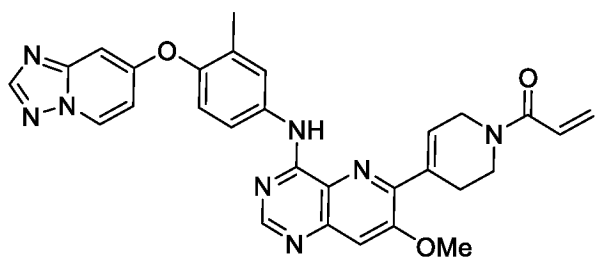
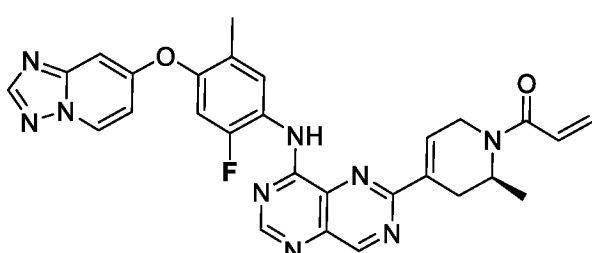
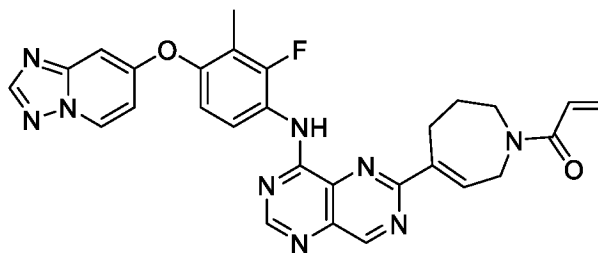
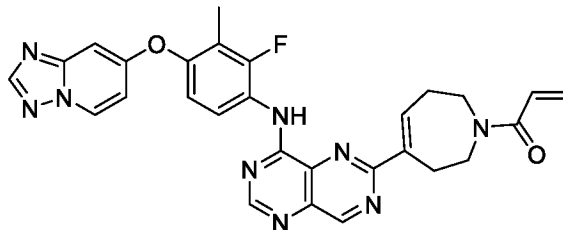
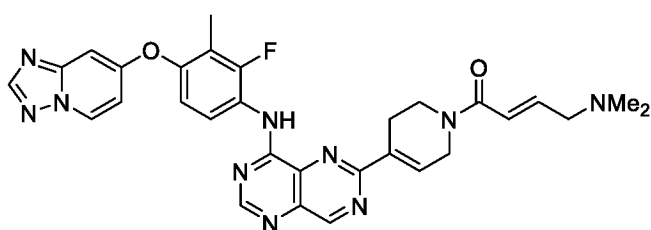
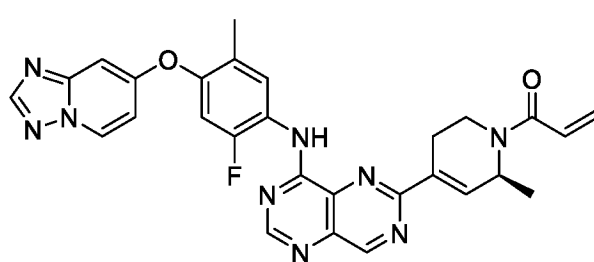
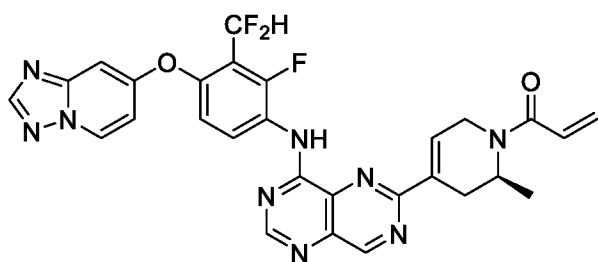
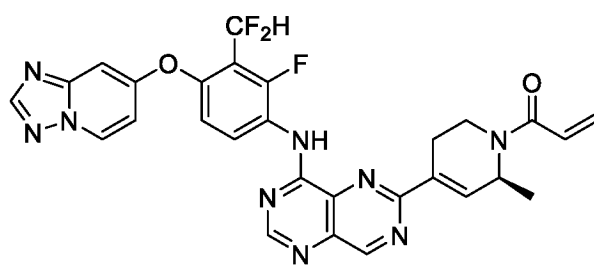
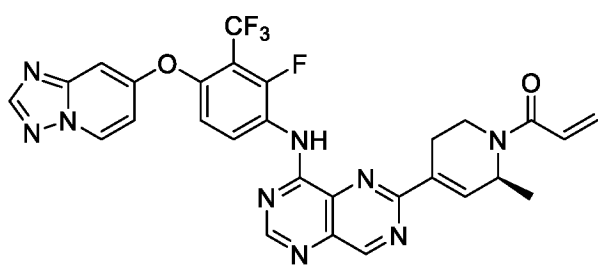


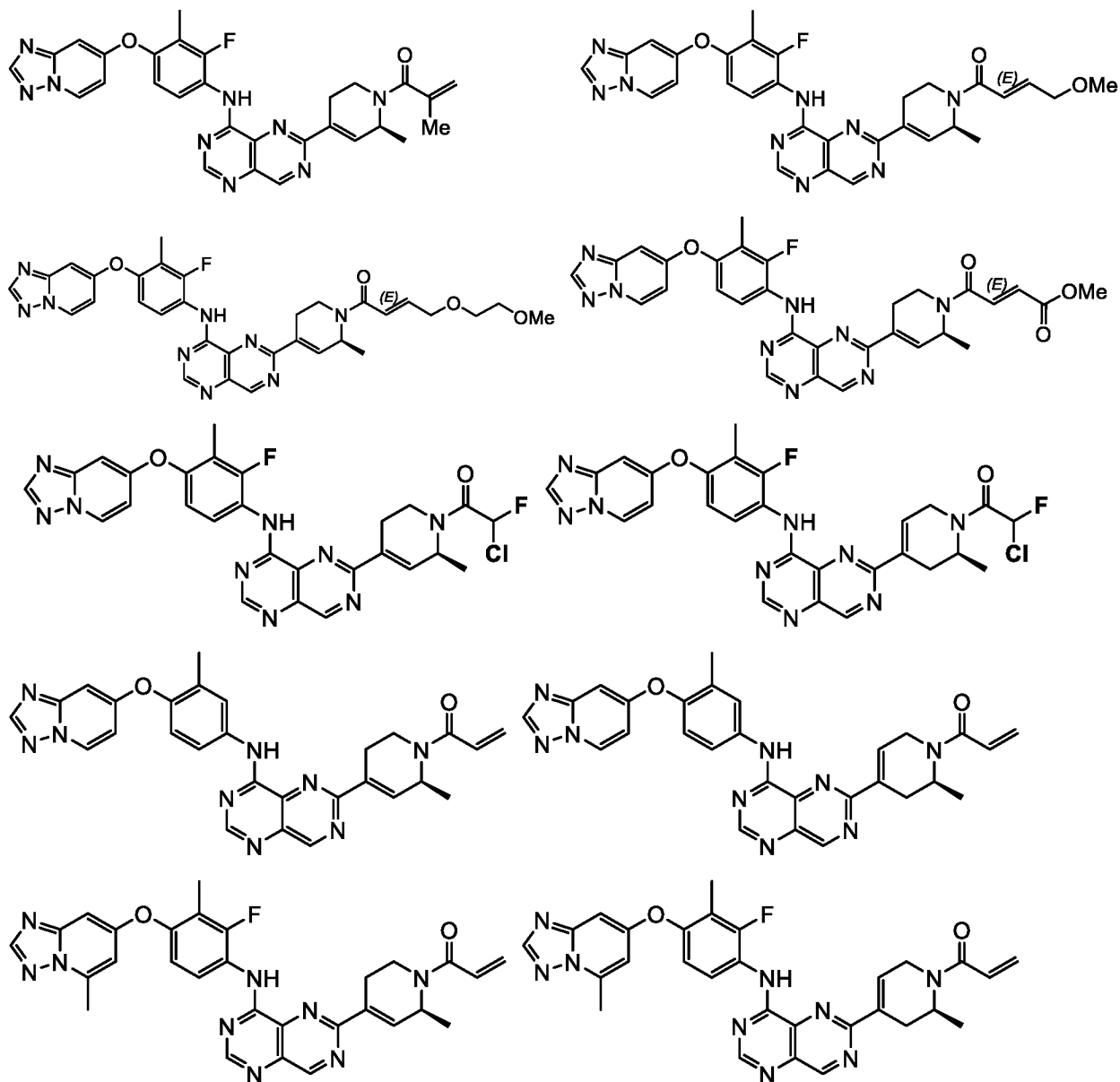


или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления в данном описании раскрыты соединения следующих структур:







или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

В данном документе представлены способы лечения рака, предусматривающие введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В других вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточный рак головы и шеи. В определенных вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого имеет одну или более мутаций семейства ErbB. В других вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого имеет одну или более мутаций вставок ex20 EGFR. В некоторых вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого имеет одну или более мутаций вставок ex20 HER2. В определенных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой

человека. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят перорально или внутривенно.

### *Способы применения*

В одном аспекте в данном документе представлены способы профилактики и/или лечения пролиферативного заболевания, такого как рак, у субъекта (*например*, субъекта, нуждающегося в этом). Способы предусматривают введение субъекту соединения настоящего изобретения (*например*, эффективного количества, такого как терапевтически эффективное количество).

Рак представляет собой заболевание, заключающееся в неконтролируемой клеточной пролиферации, которая является результатом изменений в определенных генах. Некоторые из этих изменений возникают в генах, которые кодируют рецепторные тирозинкиназы (RTK), семейство мембраносвязанных белков, которые передают сигналы изнутри клетки, обуславливающие выживание, рост и пролиферацию клетки. Аберрантная активация RTK может приводить к избыточной клеточной пролиферации и, следовательно, раку. В общем случае RTK содержат N-концевой домен, который связывает внеклеточные лиганды, трансмембранный домен и C-концевой киназный домен, который катализирует передачу внутриклеточных сигналов.

EGFR человека, также известный как ErbB1 или HER1, представляет собой RTK, кодируемый геном *EGFR* на хромосоме 7. Выявлено множество лигандов EGFR, включая эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), амфирегулин (AREG), гепарин-связывающий EGFR-подобный фактор роста (HB-EGF), бетацеллюлин (BTC), эпирегулин (EPR) и эпиген (EPGN). Предполагается, что EGFR играет важную роль в развитии, пролиферации, дифференцировке и миграции клеток млекопитающих. Мыши с дефицитом EGFR не выживают в первые несколько недель жизни и демонстрируют неправильное развитие различных органов, включая без ограничения кожу, кишечник и нервную систему. У человека сверхэкспрессия EGFR и активирующие мутации являются документально подтвержденной причиной рака. Сверхэкспрессия EGFR встречается во многих солидных опухолях с высокой частотой и может быть направлена на моноклональные антитела, одобренные FDA: цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения является регулятором HER2. HER2 человека, также известный как ErbB2, представляет собой RTK, кодируемый геном *ERBB2* на хромосоме 17. Для HER2 не существует известных лигандов, но он может модулировать последующие передачи сигнала путем

гетеродимеризации с другими RTK семейства HER2, включая EGFR. Исследования на мышах продемонстрировали важную роль HER2 в развитии и дифференциации клеток млекопитающих, особенно в сердечной и нервной системах. Дефицит HER2 приводит к эмбриональной летальности у мышей из-за аномального развития сердца, а обусловленная делеция HER2 вызывает дефекты созревания, миелинизации и миграции клеток нейронов. У человека сверхэкспрессия HER2 и активирующие мутации являются известными причинами рака. Сверхэкспрессия HER2 встречается во многих солидных опухолях, в первую очередь в 15-25% случаев рака молочной железы. Амплификация HER2 наблюдается при таких видах рака, как рак пищевода области, рак молочной железы, рак брюшины, рак слюнных желез, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак ампулярного отдела, рак тонкой кишки, рак влагалища, рак шейки матки, гепатобилиарный рак, рак яичников, колоректальный рак, НМРЛ, рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак аппендикса, В-лимфобластный лейкоз/лимфому, меланому, герминогенную опухоль, мелкоклеточный рак легкого, зрелые В-клеточные новообразования, рак предстательной железы, саркому мягких тканей и глиому. Для лечения HER2-положительного рака молочной железы разработано множество целенаправленных видов терапии, включая моноклональные антитела (трастузумаб и пертузумаб), конъюгаты антитело-лекарственное средство (адо-трастузумабэнтансин и фам-трастузумабдерукстекан) и мелкомолекулярные ингибиторы киназ (лапатиниб, нератиниб и тукатиниб). Тукатиниб, новейший ингибитор HER2, одобренный FDA, увеличил частоту объективных ответов с 23% до 41%, среднюю выживаемость без прогрессирования с 5,6 до 7,8 месяцев и среднюю общую выживаемость с 17,4 до 21,9 месяцев по сравнению с плацебо. В отличие от этого, вставки экзона 20 HER2 встречаются в около 2% НМРЛ, но виды таргетной терапии для этих мутаций не утверждены.

Многие существующие виды терапии HER2, включая эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб, дакомитиниб, лапатиниб и нератиниб, также являются сильными ингибиторами EGFR дикого типа. Это представляет собой существенный недостаток, поскольку нативный EGFR играет важную роль в биологии эпителия, включая целостность кожи и оболочки кишечника. Ингибирование EGFR дикого типа ассоциируется с распространенными побочными реакциями, включая кожную сыпь, диарею и стоматит. Новые виды терапии, щадящие EGFR дикого типа и селективно направленные на мутантный HER2, являются востребованными в данной области.

В одном аспекте в данном документе представлены способы лечения и/или

профилактики пролиферативного заболевания, в которых ингибирование HER2 дикого типа и/или мутантного HER2 обеспечивает терапевтический эффект. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения и/или профилактики пролиферативного заболевания, в которых ингибирование мутантного белка экзона 20 HER2 обеспечивает терапевтический эффект.

В другом аспекте в данном документе представлены способы ингибирования HER2 дикого типа и/или мутантного, у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления в данном документе представлены способы ингибирования экзона 20 HER2 у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе представлены способы лечения рака, предусматривающие введение млекопитающему (например, субъекту человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой HER2-ассоциированный рак. В некоторых вариантах осуществления HER2-ассоциированный рак ассоциирован со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) HER2.

В некоторых вариантах осуществления «ассоциированный с» указывает на причину возникновения рака. В некоторых вариантах осуществления «ассоциированный с» указывает на характеристики рака.

В другом аспекте в данном документе представлены способы лечения рака, предусматривающие введение млекопитающему (например, субъекту человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, раскрытой в данном документе, где рак ассоциирован с мутацией экзона 20 HER2. В некоторых вариантах осуществления мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более из группы, состоящей из вставки YVMA, вставки VC и вставки GSP. В некоторых вариантах осуществления мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более из группы, состоящей из вставки YVMA и вставки VC.

В определенных вариантах осуществления мутация вставки экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC, G778\_S779insCPG, G780\_P781dupGSP, Y772\_A775dup, G778\_P780dup, E770\_A771insGIRD, G778\_S779insLPS, M774\_A775insAYVM, G778\_S779insLPG, G778dup, G776delinsVC, M774delinsWLV, A775\_G776insSVMA и A775\_G776insI. В определенных вариантах осуществления мутация вставки экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC, G778\_S779insCPG и G780\_P781dupGSP. В определенных вариантах осуществления мутация вставки экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC и G778\_S779insCPG.

В другом аспекте в данном документе представлены способы лечения рака, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, где рак характеризуется сверхэкспрессией HER2, амплификацией HER2 и/или мутацией(ями) экзона 20 HER2.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой солидный рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака головного мозга, рака молочной железы, рака желчных путей, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака кожи, опухоли пищевода, опухоли головы и шеи, рака желудочно-кишечного тракта, опухоли желчного пузыря, рака почки, рака печени, рака легкого и рака предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой НМРЛ. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В определенных вариантах осуществления предложенное в данном документе соединение представляет собой соединение, способное проникать в ЦНС. В одном варианте осуществления после введения терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе, соединение способно проникать в ЦНС (например, через гематоэнцефалический барьер) и достигать концентрации в ЦНС (например, головном мозге), которой все еще достаточно для ингибирования (например,

селективного ингибирования) сверхэкспрессии HER2, и/или амплификации HER2, и/или мутации(ий) HER2.

В одном варианте осуществления в данном документе представлен способ лечения метастазов рака в ЦНС, предусматривающий введение млекопитающему (например, субъекту человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного в данном документе, например, соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров или таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления метастазы в ЦНС представляются собой метастазы в головной мозг. В одном варианте осуществления рак представляет собой HER-ассоциированный рак (например, ассоциированный со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) экзона 20 HER2).

В других вариантах осуществления в данном документе представлены способы ингибирования мутанта(ов) экзона 20 HER2 у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение млекопитающему (например, субъекту человеку) терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе (например, формулы (I) или любой подформулы) или его фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к EGFR дикого типа. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 10 до около 100. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 20 до около 80. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 30 до около 80. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к мутанту(ам) EGFR (например, экзон 20 EGFR). В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к мутанту(ам) EGFR (например, экзон 20 EGFR) с кратностью от около 10 до около 100. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют HER2 дикого типа по отношению к мутанту(ам) EGFR (например, экзон 20 EGFR) с



кратностью от около 20 до около 80. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) HER2 по отношению к EGFR дикого типа. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) HER2 по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 10 до около 100. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) HER2 по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 20 до около 100. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) экзона 20 HER2 по отношению к EGFR дикого типа. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) экзона 20 HER2 по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 10 до около 100. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) экзона 20 HER2 по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 20 до около 80. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) экзона 30 HER2 по отношению к EGFR дикого типа с кратностью от около 20 до около 80. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) экзона 20 HER2 по отношению к мутанту(ам) EGFR (например, экзон 20 EGFR). В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) HER2 (например, экзон 20 HER2) по отношению к мутанту(ам) EGFR (например, экзон 20 EGFR) с кратностью от около 10 до около 100. В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) HER2 (например, экзон 20 HER2) по отношению к мутанту(ам) EGFR (например, экзон 20 EGFR) с кратностью от около 20 до около 80. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы) экзона 20 HER2 по отношению к EGFR дикого типа и/или мутанту(ам) экзона 20 EGFR. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению демонстрируют улучшенное сохранение профиля эффективности в отношении EGFR дикого типа, а также высокую селективность в отношении EGFR дикого типа по сравнению с существующими видами терапии. Более того, некоторые соединения настоящего изобретения демонстрируют улучшенный фармакокинетический и фармакологический профиль. В некоторых вариантах осуществления соединения, как описано в данном документе, обладают минимальной активностью в отношении

родственной киназы (например, wt EGFR). Ингибирование wt EGFR вызывает нежелательные побочные эффекты (например, диарею и кожные высыпания), которые могут повлиять на качество жизни и соблюдение режима лечения.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта человека идентифицирован или диагностирован рак, связанный со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) экзона 20 HER2 (HER2-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например FDA, анализа или набора). В некоторых вариантах осуществления у субъекта есть опухоль, положительная в отношении сверхэкспрессии HER2, и/или амплификации HER2, и/или мутации(ий) экзона 20 HER2 (например, как определено с помощью анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может быть субъектом, опухоли которого характеризуются сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) экзона 20 HER2 (например, если опухоль идентифицирована как таковая с помощью набора или анализа, одобренного регулирующим органом, например, FDA). В некоторых вариантах осуществления у субъекта предполагается наличие HER2-ассоциированного рака. В некоторых вариантах осуществления у субъекта есть история болезни, указывающая на наличие у субъекта опухоли со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) экзона 20 HER2.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов или применений анализ, используемый для определения наличия у субъекта сверхэкспрессии HER2, и/или амплификации HER2, и/или мутации(й) экзона 20 HER2, с использованием образца от субъекта, может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ break apart FISH, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР и количественная в реальном времени ПЦР-РВ). Как известно из уровня техники, анализы обычно проводятся, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или их антигенсвязывающего фрагмента. В анализах могут использоваться другие известные в данной области способы обнаружения сверхэкспрессии HER2, и/или амплификации HER2, и/или мутации(ий) экзона 20 HER2 (см., например, ссылки, приведенные в данном документе). В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой биологический образец или биопсийный образец (например, биопсийный образец с добавлением парафина) от субъекта. В

некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта с подозрением на наличие HER2-ассоциированного рака, субъекта с одним или более симптомами HER2-ассоциированного рака и/или субъекта с повышенным риском развития HER2-ассоциированного рака.

В некоторых вариантах осуществления сверхэкспрессия HER2, и/или амплификация HER2, и/или мутация(и) экзона 20 HER2 могут быть выявлены с помощью жидкостной биопсии (по-разному называемой биопсией жидкости или биопсией жидкой фазы). См., например, Karachaliou et al., «Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment», *Ann. Transl. Med.*, 3(3):36, 2016. Способы жидкостной биопсии могут быть использованы для определения общей опухолевой нагрузки и/или дисрегуляции гена HER2, киназы HER2 или экспрессии или активности или уровня любого из них. Жидкостные биопсии могут быть выполнены на биологических образцах, относительно легко полученных от субъекта (например, путем простого забора крови) и, как правило, являются менее инвазивными, чем традиционные способы, используемые для выявления опухолевой нагрузки и/или дисрегуляции гена HER2, киназы HER2, экспрессии или активности или уровня любого из них. В некоторых вариантах осуществления жидкостные биопсии могут быть использованы для выявления сверхэкспрессии HER2, и/или амплификации HER2, и/или мутации(й) экзона 20 HER2 на более ранней стадии, чем традиционные способы. В некоторых вариантах осуществления биологический образец для жидкостной биопсии может включать кровь, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж, желчь, лимфатическую жидкость, жидкость кисты, стул, асцит и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления жидкостная биопсия может быть использована для выявления циркулирующих опухолевых клеток (CTC). В некоторых вариантах осуществления жидкостная биопсия может быть использована для обнаружения бесклеточного ДНК. В некоторых вариантах осуществления бесклеточная ДНК, выявляемая при жидкостной биопсии, представляет собой циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК), полученную из опухолевых клеток. Анализ цоДНК (например, с использованием чувствительных методов обнаружения, таких как, без ограничения, секвенирование следующего поколения (NGS), традиционная ПЦР, цифровая ПЦР или микроматричный анализ) может быть использован для выявления сверхэкспрессии HER2, и/или амплификации HER2, и/или мутации(й) экзона 20 HER2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению ингибируют мутант экзона 20 HER2 у субъекта с НМРЛ. В некоторых вариантах

осуществления мутант экзона 20 HER2 представляет собой один или более из группы, состоящей из вставки YVMA, вставки VC и вставки GSP. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению ингибируют мутант, не являющийся мутацией экзона 20 HER2. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют мутант(ы), не являющийся(иеся) мутацией экзона 20 HER2 по отношению к EGFR дикого типа и/или мутантам (например, экзона 20). В некоторых вариантах осуществления мутант, не являющийся мутацией экзона 20 HER2 представляет собой один или более из группы, состоящей из S310X (например, S310F и S310Y), R678Q, V842I, L755S, G776V и V777X. В некоторых вариантах осуществления мутация, не являющаяся мутацией экзона 20, является одной или более, выбранной из L755S, S310F, R678Q, V842I и V777X.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы ингибирования HER2 дикого типа и/или мутанта HER2 в клетке, предусматривающие приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 несет одну или более мутаций экзона 20.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы увеличения уровня HER2 (HER2 дикого типа и/или мутанта(ов)) в клетке, предусматривающие приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы снижения фосфорилирования HER2 (HER2 дикого типа и/или мутанта(ов)) в клетке, предусматривающие приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером. В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы ингибирования HER2, несущего мутации экзона 20 в клетке, предусматривающие приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы ингибирования фосфорилирования HER2 дикого типа и/или мутанта HER2 в клетке, предусматривающие приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером.

таутомером. В некоторых вариантах осуществления мутант HER2 несет одну или более мутаций экзона 20.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения и/или профилактики заболевания и/или состояния, в которых ингибирование дикого типа и/или мутанта HER2 приносит терапевтическую пользу. В другом варианте осуществления в данном документе представлены способы лечения или профилактики заболевания и/или состояния, в которых ингибирование мутантного белка экзона 20 HER2 обеспечивает терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлены способы ингибирования дикого типа и/или мутанта HER2, у человека субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера.

Соединения по настоящему изобретению применимы для ингибирования HER2 *in vitro* или *in vivo*. Соответственно, в данном документе представлены способы ингибирования HER2 в клетке (*например*, клетке, экспрессирующей HER2), предусматривающие приведение в контакт клетки с соединением по настоящему изобретению (*например*, соединением по настоящему изобретению, таким как соединение формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером). В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме субъекта, такого как человек (*например*, субъекта, у которого есть заболевание, расстройство или состояние, описанное в данном документе). Также в данном документе представлены способы ингибирования HER2 у субъекта, нуждающегося в этом (*например*, субъекта, у которого есть заболевание, расстройство или состояние, описанное в данном документе), предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению (*например*, соединения по настоящему изобретению, такого как соединение формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера).

В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме человека субъекта. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме

человека субъекта, у которого рак. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в организме человека субъекта, у которого рак ассоциирован со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(ями) HER2. В некоторых вариантах осуществления клетка выделена из млекопитающего (например, человека субъекта, у которого рак).

«Пролиферативное заболевание» представляет собой заболевание, возникающее вследствие аномального роста или разрастания множества клеток (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть ассоциировано с: (1) патологической пролиферацией нормально покоящихся клеток; (2) патологической миграцией клеток из места их нормального расположения (*например*, метастазирование неопластических клеток); (3) патологической экспрессией протеолитических ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (*например*, коллагеназы, желатиназы и эластазы); и/или (4) патологическим ангиогенезом, как при пролиферативной ретинопатии, и метастазе опухолей. Неограничивающие примеры пролиферативных заболеваний включают рак (*т. е.* «злокачественные новообразования»), доброкачественные новообразования, ангиогенез, воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.

Термины «новообразование» и «опухоль» взаимозаменяемо употребляются в данном документе и относятся к аномальной массе ткани, для которой рост массы превосходит рост нормальной ткани и не согласуется с ним. Новообразование или опухоль может быть «доброкачественной» или «злокачественной», в зависимости, например, от следующих характеристик: степень клеточной дифференцировки (включая морфологию и функциональность), скорость роста, локальную инвазию и метастаз.

«Доброкачественное новообразование», как правило, хорошо дифференцировано, характеризуется более медленным ростом, чем злокачественное новообразование, и остается локализованным в месте возникновения. Кроме того, доброкачественное новообразование не обладает способностью к инфильтрации, инвазии или метастазированию в отдаленные участки. Неограничивающие примеры доброкачественных новообразований включают без ограничения липомы, хондромы, аденомы, акрохордоны, старческие ангиомы, себорейные кератозы, лентиго и гиперплазии сальных желез.

В некоторых случаях доброкачественные опухоли впоследствии могут давать начало злокачественным новообразованиям, что может быть следствием дополнительных генетических изменений в субпопуляции неопластических клеток опухоли. Такие опухоли

называются «предзлокачественными новообразованиями». Иллюстративным предзлокачественным новообразованием является тератома.

«Злокачественное новообразование» в общем случае является слабо дифференцированным (анаплазия) и характеризуется быстрым ростом, сопровождающимся прогрессирующей инфильтрацией, инвазией и разрушением окружающей ткани. Кроме того, злокачественное новообразование в общем случае может метастазировать в удаленные участки. Термин «метастаз», «метастатический» или «метастазирование» означает распространение или миграцию раковых клеток из первичной или исходной опухоли в другой орган или ткань и обычно идентифицируется по наличию «вторичной опухоли» или «вторичной клеточной массы» типа ткани первичной или исходной опухоли, а не органа или ткани, в которой расположена вторичная (метастатическая) опухоль.

В определенных вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. Соответственно, в данном документе представлены способы лечения рака у субъекта (*например*, субъекта, нуждающегося в этом), предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

Термин «рак» относится к классу заболеваний, характеризующихся развитием аномальных клеток, которые неконтролируемо размножаются и обладают способностью проникать в нормальные ткани организма и разрушать их.

Широкий спектр видов рака, включая солидные опухоли, лейкозы, лимфомы и миеломы, поддается воздействию способов, раскрытых в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак предусматривает солидную опухоль (*например*, опухоль толстой кишки, молочной железы, предстательной железы, легкого, поджелудочной железы, почек или яичников). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак солидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак выбран из одного или более видов рака легочной системы, рака головного мозга (*например*, нейробластомы, глиобластомы, анапластической астроцитомы), рака желудочно-кишечного тракта, рака кожи, рака мочеполовой системы, рака головы и шеи, саркомы, карциномы и нейроэндокринного рака. В различных вариантах осуществления рак солидной опухоли представляет собой рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак шейки

матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак почки, рак яичников, рак предстательной железы, рак яичка, рак матки, рак, вызванный вирусами, меланому или саркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (*например*, немелкоклеточный рак легкого). В других вариантах осуществления рак представляет собой рак печени. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому, рак мочевого пузыря или рак почки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы (*например*, кастрационно-резистентный рак предстательной железы, кастрационно-чувствительный рак предстательной железы). В других вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, глиобластому, рак почки, немелкоклеточную карциному легкого, рак предстательной железы, саркому, рак кожи, рак щитовидной железы (*например*, анапластический рак щитовидной железы), рак яичка или рак вульвы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак яичка, рак почки, меланому, колоректальный рак, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак вульвы, саркому, рак предстательной железы, рак легкого или рак анального канала. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой почечно-клеточную карциному.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак несолидной опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак. Гематологические виды рака, которые можно лечить в соответствии с описанными в данном документе способами, включают лейкозы (*например*, острые лейкозы, хронические лейкозы), лимфомы (*например*, В-клеточные лимфомы, Т-клеточные лимфомы) и множественную миелому. Неограничивающие примеры видов гематологического рака включают лейкоз (*например*, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) (*например*, В-клеточный ALL, Т-клеточный ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML) (*например*, В-клеточный AML, Т-клеточный AML), ранний Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ETP) из клеток-предшественников, хронический миелоцитарный лейкоз (CML) (*например*, В-клеточный CML, Т-клеточный CML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) (*например*, В-клеточный CLL, Т-клеточный CLL)); лимфому (*например*, лимфома Ходжкина (HL) (*например*, В-клеточная HL, Т-клеточная HL)), неходжкинскую лимфому (NHL) (*например*, В-клеточная NHL, такая как диффузная крупноклеточная лимфома



(DLCL) (*например*, диффузная В-крупноклеточная лимфома)), фолликулярную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), мантийноклеточную лимфому (MCL), В-клеточные лимфомы маргинальной зоны (*например*, лимфомы лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT), узловую В-клеточную лимфому из клеток краевой зоны, лимфому селезеночной маргинальной зоны В-клеток), первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфоплазмоцитарную лимфому (*т. е.* макроглобулинемия Вальденстрема), волосатоклеточный лейкоз (HCL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников и первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС), Т-клеточный NHL, такой как предшественник Т-лимфобластной лимфомы/лейкоза, периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL) (*например*, кожная Т-клеточная лимфома (CTCL) (*например*, фунгоидный микоз, синдром Сезари)), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, внеузловую Т-клеточную лимфому из натуральных киллеров, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита, анапластическую крупноклеточную лимфому); болезнь тяжелых цепей (*например*, болезнь альфа-цепи, болезнь гамма-цепи, болезнь мю-цепи); миелопролиферативное расстройство (MPD) (*например*, истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET), агногенная миелоидная метаплазия (АММ), *также известная как* миелофиброз (MF), хронический идиопатический миелофиброз, хронический миелоцитарный лейкоз (СМЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (СНЛ), гиперэозинофильный синдром (HES)); множественную миелому (ММ); плазмноклеточную неоплазию; привычную гиперэозинофилию; воспалительные миофибробластические опухоли; и иммуноцитарный амилоидоз. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак выбран из множественной миеломы, миелодиспластического синдрома (MDS), острого миелоидного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого лимфоцитарного лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, микоза Фунгоидеса, хронического лимфогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мантийноклеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы или миелофиброза.

Примеры рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения аденокарциному молочной железы, предстательной железы и толстой кишки; все формы бронхогенной карциномы легкого;

миелоидную карциному; меланому (*например*, метастатическая меланома); астроцитому (*например*, анапластическая астроцитома); гепатому; нейробластому; папиллому; апудому; хористому; бронхиому; злокачественный карциноидный синдром; скарциноидную болезнь сердца; и карциному (*например*, Уокера, базальноклеточная, базально-сквамозная, Брауна-Пирса, протоковая, опухоль Эрлиха, Кребса 2, клетки Меркеля, муцинозная, рак легкого (*например*, крупноклеточный рак легких, такой как плоскоклеточная карцинома, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)), овсяноклеточный, папиллярный, сциррозный, бронхиолярный, бронхогенный, плоскоклеточный и переходноклеточный). Дополнительные примеры рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения гистиоцитарные нарушения; лейкоз; гистиоцитоз злокачественный; болезнь Ходжкина; гиперэозинофилию, иммунопролиферативную малую; неходжкинскую лимфому; плазмацитому; ретикулоэндотелиоз; меланому (*например*, метастатическая меланома); хондробластому; хондрому; хондросаркому; фиброзный рак (*например*, миелофиброз, рак поджелудочной железы (*например*, аденокарцинома протоков поджелудочной железы), рак почки, рак печени, рак легкого (*например*, крупноклеточный рак легкого, такой как плоскоклеточная карцинома), рак молочной железы (*например*, воспалительный рак молочной железы), рак яичников (*например*, тяжелая карцинома яичников высокой степени), рак эндометрия, рак матки, саркому матки (*например*, лейомиосаркома матки), почечно-клеточный рак, саркому (*например*, саркома мягких тканей), злокачественную фиброзную гистиоцитому, фибросаркому (*например*, возвышающаяся дерматофибросаркома); гепатоцеллюлярную карциному; фиброму; фибросаркому; гигантоклеточные опухоли; гистиоцитому; липому; липосаркому; мезотелиому; миксому; миксосаркому; остеому; остеосаркому; злокачественные новообразования у детей, хордому; краниофарингиому; дисгерминому; гамартому; мезенхимому; мезонефрому; миосаркому; амелобластому; цементому; одонтому; тератому; тимому; трофобластическую опухоль. Кроме того, рассматриваются следующие виды рака, поддающиеся лечению: аденома; холангиома; холестеатома; циклиндрома; цистаденокарцинома; цистаденома; гранулезоклеточная опухоль; гинандробластома; гепатоцеллюлярный рак, гепатома; гидраденома; опухоль островков поджелудочной железы; опухоль из клеток Лейдига; папиллома; опухоль из клеток Сертоли; текаклеточная опухоль; лейомиома; лейомиосаркома; миобластома; миома; миосаркома; рабдомиома; рабдомиосаркома; эпендимома; ганглионейрома; глиома; медуллобластома; менингиома; неврилеммома; нейробластома; нейроэпителиома;

нейрофиброма; неврома; параганглиома; нехромаффинная параганглиома. Еще больше примеров рака, поддающегося лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения ангиокератому; ангиолимфоидную гиперплазию с эозинофилией; ангиому склерозирующую; ангиоматоз; гломангиому; гемангиоэндотелиому; гемангиому; гемангиоперицитому; гемангиосаркому; лимфангиому; лимфангиомиому; лимфангиосаркому; пинеалому; карциносаркому; хондросаркому; филоидную цистосаркому; фибросаркому; гемангиосаркому; лейомиосаркому; лейкосаркому; липосаркому; лимфангиосаркому; миосаркому; миксосаркому; карциному яичников; рабдомиосаркому; саркому; новообразования; нерофиброматоз; и дисплазию шейки матки.

В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения рака, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления в данном документе представлены способы лечения рака пищеводной области, рака молочной железы, рака брюшины, рака слюнных желез, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака ампулярного отдела, рака тонкой кишки, рака влагалища, рака шейки матки, гепатобилиарного рака, рака яичников, колоректального рака, НМРЛ, рака головы и шеи, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака аппендикса, В-лимфобластного лейкоза/лимфомы, меланомы, герминогенной опухоли, мелкоклеточного рака легкого, зрелых В-клеточных новообразований, рака предстательной железы, саркомы мягких тканей или глиомы, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой НМРЛ.

Виды HPV-ассоциированного рака также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры HPV-ассоциированных видов рака включают рак шейки матки, рак ротоглотки, рак анального канала, рак вульвы/влагалища и рак полового члена.

Виды рака печени, такие как гепатоцеллюлярный рак (НСС) (*например*, гепатоцеллюлярная карцинома, гепатобластома, гепатоцеллюлярная аденома), злокачественная гепатома, гемангиомы и рак желчевыводящих путей (*например*,

холангиокарцинома), также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами.

Виды скелетно-мышечного рака также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов скелетно-мышечного рака включают рак костей (*например*, остеосаркома, остеоид-остеома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, саркома Юинга, хордома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома хондросаркома остеохондрома, доброкачественная хондрома, хондробластома хондромиксофиброма, миелодиспластический синдром (MDS)), рак мышц (*например*, рабдомиосаркома, рабдомиома), рак соединительной ткани и синовиому.

Виды рака нервной системы также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов рака нервной системы включают рак головного мозга (*например*, астроцитомы, медуллобластома, глиома (*например*, астроцитомы, олигодендроглиома), глиобластомы, мультиформная глиобластома, медуллобластома, эпендимомы герминома (*т. е.* пинеалома), олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли, краниофарингиома), рак спинного мозга, нейрофиброму (*например*, неврофиброматоз (NF) 1 типа или 2 типа, шванноматоз), нейробластома, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNT), менингеальный рак (*например*, менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), рак черепа, акустическую невриному, эпендимому, гемангиобластома, глазной рак (*например*, интраокулярная меланома, ретинобластома), плеоморфную ксеноантроцитому (РХА) и РХА у детей.

Эндокринные/экзокринные виды рака также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры эндокринных/экзокринных видов рака включают рак щитовидной железы (*например*, папиллярная карцинома щитовидной железы, фолликулярная тиреоидная карцинома, медуллярная карцинома щитовидной железы, множественные эндокринные неоплазии 2А типа, множественные эндокринные неоплазии 2В типа, наследственный медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, параганглиома), рак поджелудочной железы (*например*, панкреатическая аденокарцинома, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль (IPMN), опухоли островков поджелудочной железы, протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, апудомы), рак надпочечников, нейроэндокринный рак (*например*, гастроэнтеропанкреатическая нейроэндокринная опухоль (GEP-NET),

карциноидная опухоль), карциному сальной железы и рак потовых желез (*например*, карцинома потовых желез).

Виды рака головы и шеи, такие как плоскоклеточная карцинома головы и шеи (SCCHN) и аденокистозная карцинома, также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами.

Виды рака пероральной полости, такие как рак буккальной полости, рак губы, рак языка, рак полости рта, рак глотки, рак гипофаринкса (*например*, гипофарингеальная карцинома), рак горла (*например*, рак гортани, фарингеальный рак, рак носоглотки, рак ротоглотки) и рак слюнных желез, также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами.

Виды рака пищевода, такие как плоскоклеточная карцинома пищевода, аденокарцинома пищевода, аденокарцинома Барретта и лейомиосаркома пищевода, также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами.

Виды рака желудочно-кишечного тракта также поддаются лечению в соответствии с описанными здесь способами. Неограничивающие примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают рак анального канала, колоректальный рак (*например*, рак толстой кишки, рак прямой кишки, аденокарцинома толстой кишки), рак желчного пузыря, гастральный рак (*например*, рак желудка (*например*, аденокарцинома желудка)), желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), рак тонкого кишечника (*например*, рак аппендикса, карцинома тонкой кишки, *например*, аденокарцинома тонкой кишки), рак тонкой кишки, рак толстой кишки и рак толстого кишечника.

Виды рака сердечно-сосудистой системы также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов рака сердечно-сосудистой системы включают первичные опухоли сердца, ангиосаркому (*например*, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, гемангиосаркома), эндотелиосаркому (*например*, саркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома), миксому сердца и рабдомиому сердца.

Виды рака легкого также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов рака легкого включают рак бронха (*например*, бронхогенная карцинома, аденома бронха), альвеолярную карциному, мезотелиому, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарциному легкого, хондроматозную гамартому и папиллярную аденокарциному.

Виды рака мочеполовой системы также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов рака мочеполовой системы включают рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальная карцинома), рак уретры, рак почки (*например*, нефробластома, *также известная как* опухоль Вильмса, почечно-клеточная карцинома), рак яичка (*например*, семинома, эмбональная карцинома яичка), рак зародышевых клеток, рак предстательной железы (*например*, аденокарцинома предстательной железы) и рак полового члена (*например*, болезнь Паджета полового члена и мошонки).

Виды гинекологического рака также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов гинекологического рака включают рак молочной железы (*например*, аденокарцинома молочной железы, папиллярная карцинома молочной железы, маммарный рак, медуллярная карцинома молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, HER-2-позитивный рак молочной железы, HER2-негативный рак молочной железы), рак эндометрия (*например*, рак матки (*например*, саркома матки, хориокарцинома), карцинома эндометрия), рак шейки матки (*например*, аденокарцинома шейки матки), рак яичников (*например*, цистаденокарцинома, эмбриональная карцинома яичника, аденокарцинома яичника), рак зародышевых клеток и рак вульвы (*например*, болезнь Паджета вульвы), рак влагалища и рак фаллопиевых труб.

Виды рака кожи также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры видов рака кожи включают плоскоклеточную карциному (SCC), кератоакантому (КА), меланому, базально-клеточную карциному (BCC) и дерматофибром.

Виды рака мягких тканей, такие как интраэпителиальные новообразования, эпителиальные карциномы, эпителиальные саркомы, аденокарциномы, аденомы, фибросаркомы, фибромы, липосаркомы, липомы, миксомы и тератомы, также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами.

Миелопролиферативные новообразования также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Неограничивающие примеры миелопролиферативных новообразований включают миелофиброз, полицитемию вера и эссенциальную тромбоцитемию.

Виды фиброзного рака также поддаются лечению в соответствии с описанными в данном документе способами. Как используется в данном документе, «фиброзный рак»

представляет собой рак, связанный с фиброзом. Фиброз может предшествовать (*например*, быть причиной) или следовать (*например*, быть вызванным) за раком или лечением рака при фиброзном раке. Фиброз может также или альтернативно присутствовать с раком при фиброзных видах рака. Неограничивающие примеры видов фибротического рака включают миелофиброз, рак поджелудочной железы (*например*, аденокарцинома протоков поджелудочной железы), рак почки, рак печени, рак легкого (*например*, крупноклеточный рак легкого, такой как плоскоклеточная карцинома), рак молочной железы (*например*, воспалительный рак молочной железы), рак яичников (*например*, тяжелая карцинома яичников высокой степени), рак эндометрия, рак матки, саркому матки (*например*, лейомиосаркома матки), почечно-клеточный рак, саркому (*например*, саркома мягких тканей), злокачественную фиброзную гистиоцитому, фибросаркому (*например*, возвышающаяся дерматофибросаркома), рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак вульвы и гепатоцеллюлярный рак (*например*, гепатоцеллюлярная карцинома). В некоторых вариантах осуществления фиброзный рак представляет собой рак в виде солидной опухоли (*например*, рак почки, печени, легкого, молочной железы, яичников, эндометрия, матки и/или поджелудочной железы). В некоторых вариантах осуществления фиброзный рак представляет собой карциному внутреннего органа (*например*, поджелудочной железы, легкого, почки, печени).

Дополнительные примеры видов рака, поддающихся лечению в соответствии с описанными в данном документе способами, включают без ограничения острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелоидный лейкоз (AML); аденокарциному; аденокарциному в детском возрасте; СПИД-связанный рак (*например*, саркома Капоши, СПИД-связанная лимфома, первичная лимфома ЦНС); рак анальной области; рак анального канала; рак аппендикса; астроцитомы в детском возрасте; атипичные тератоидные/рабдоидные опухоли в детском возрасте, центральная нервная система (ЦНС); новообразования ЦНС (*например*, первичная лимфома ЦНС, опухоли оси спинного мозга, медуллобластома, глиомы ствола головного мозга или аденомы гипофиза), пищевод Барретта (*например*, предзлокачественный синдром) и фунгоидную гранулему, базальноклеточную карциному кожи; рак желчных протоков; рак мочевого пузыря; рак мочевого пузыря в детском возрасте; рак костей (включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому); опухоли/рак головного мозга; рак молочной железы; лимфому Беркитта; карциноидную опухоль (гастроинтестинальная); карциноидную опухоль в детском возрасте; кардиальные (сердечные) опухоли в детском

возрасте; эмбриональные опухоли в детском возрасте; герминогенные опухоли в детском возрасте; первичную лимфому ЦНС; рак шейки матки; рак шейки матки в детском возрасте; холангиокарциному; хордому в детском возрасте; хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL); хронический миелолейкоз (СМЛ); хронические миелопролиферативные новообразования; колоректальный рак; колоректальный рак в детском возрасте; краниофарингиому в детском возрасте; кожную Т-клеточную лимфому (*например*, фунгоидный микоз и синдром Сезари); протоковую карциному In Situ (DCIS); эмбриональные опухоли центральной нервной системы в детском возрасте; рак эндокринной системы (*например*, рак щитовидной железы, поджелудочной железы, паращитовидных желез или надпочечников), рак эндометрия (рак матки); эпендимому в детском возрасте; рак пищевода; рак пищевода в детском возрасте; эстезионейробластому; саркому Юинга; экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль в детском возрасте; внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль; рак глаза; интраокулярную меланому в детском возрасте; интраокулярную меланому; ретинобластому; рак фаллопиевой трубы; фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную и остеосаркому; рак желчного пузыря; гастральный рак (желудка); гастральный рак (желудка) в детском возрасте; гастроинтестинальную карциноидную опухоль; гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST); гастроинтестинальные стромальные опухоли в детском возрасте; герминогенные опухоли; герминогенные опухоли центральной нервной системы в детском возрасте (*например*, экстракраниальные эмбрионально-клеточные опухоли в детском возрасте, внегонадные эмбрионально-клеточные опухоли, рак яичка); гестационное трофобластическое заболевание; гинекологические опухоли (*например*, саркомы матки, карцинома фаллопиевых труб, карцинома эндометрия, карцинома шейки матки, карцинома влагалища или карцинома вульвы), волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; опухоли сердца в детском возрасте; гепатоцеллюлярный (печеночный) рак; гистиоцитоз, клетку Лангерганса; лимфому Ходжкина; гипофарингеальный рак; накожную или интраокулярную меланому; интраокулярную меланому в детском возрасте; опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; саркому Капоши; рак почки (почечно-клеточный); лангергансоклеточный гистиоцитоз; рак гортани; лейкоз; рак губы и полости рта; рак печени; рак легкого (немелкоклеточный и мелкоклеточный); рак легкого в детском возрасте; лимфому; рак мужской груди; злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому; меланому; меланому в детском возрасте; меланому, интраокулярную (глазную); интраокулярную меланому в



детском возрасте; карциному из клеток Меркеля; мезотелиому, злокачественную; мезотелиому в детском возрасте; метастатический рак; метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичностью; карциному срединного тракта с изменениями гена NUT; рак ротовой полости; синдромы множественных эндокринных неоплазий; множественную миелому/плазмноклеточные новообразования; фунгоидный микоз; миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования; миелогенный лейкоз, хронический (СМЛ); миелоидный лейкоз, острый (AML); миелопролиферативные новообразования, хронические; рак полости носа и параназальных синусов; рак носоглотки; нейробластому; неходжкинскую лимфому; немелкоклеточный рак легкого; рак полости рта, рак губы и полости рта и рак ротоглотки; остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичников; рак яичников в детском возрасте; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы в детском возрасте; нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы; папилломатоз (ларингальный в детском возрасте); параганглиому; параганглиому в детском возрасте; рак параназального синуса и полости носа; рак паращитовидных желез; рак полового члена; фарингеальный рак; феохромоцитому; феохромоцитому в детском возрасте; опухоль гипофиза; новообразования из плазматических клеток/множественную миелому; плеврорлегочную бластому; рак при беременности и молочной железы; первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС); первичный перитонеальный рак; рак предстательной железы; рак прямой кишки; рецидивирующий рак; почечно-клеточный (почечный) рак; ретинобластому; рабдомиосаркому в детском возрасте; рак слюнных желез; саркому (*например*, рабдомиосаркома в детском возрасте, сосудистые опухоли в детском возрасте, саркома Юинга, саркома Капоши, остеосаркома (рак костей), саркома мягких тканей, саркома матки); синдром Сезари; рак кожи; рак кожи в детском возрасте; мелкоклеточный рак легкого; рак тонкой кишки; саркому мягких тканей; плоскоклеточную карциному кожи; плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичностью, метастатический; рак желудка (гастральный); рак желудка (гастральный) в детском возрасте; Т-клеточную лимфому, наджидный (*например*, фунгоидный микоз и синдром Сезари); рак яичка; рак яичка в детском возрасте; рак горла (*например*, рак носоглотки, рак ротоглотки, гипофарингеальный рак); тимому и карциному вилочковой железы; рак щитовидной железы; переходо-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника; мочеточник и почечная лоханка (*например*, почечно-клеточная карцинома, карцинома почечной лоханки), доброкачественную гипертрофию предстательной железы, рак паращитовидных желез, рак переходных клеток; рак уретры;

рак матки, эндометрия; саркому матки; рак влагалища; рак влагалища в детском возрасте; сосудистые опухоли; рак вульвы; и опухоль Вильмса и другие опухоли почки в детском возрасте.

Метастазы вышеупомянутых видов рака также можно лечить в соответствии с описанными в данном документе способами. Соответственно в некоторых вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В других вариантах осуществления рак представляет собой предметастатический рак.

В определенных вариантах осуществления рак представляет собой редкий рак. Термин «редкий рак» относится к видам рака, которые встречаются у относительно небольшого числа пациентов.

В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание, такое как рак (*например*, фиброзный рак), поддается лечению путем воздействия на опухолевую стромальную клетку (*например*, в микроокружении опухоли), такой как ассоциированный с раком фибробласт (CAF), стеллатные клетки или миофибробласты, и/или иммунную клетку, такую как опухоль-ассоциированная иммунная клетка (*например*, в иммунном микроокружении опухоли), например, чтобы таким образом модулировать микроокружение опухоли-стромы и/или иммунное микроокружение опухоли.

Также в данном документе представлены способы воздействия на опухолевую стромальную клетку или иммунную клетку (*например*, опухоль-ассоциированную иммунную клетку), и/или (*например* и таким образом) модулирования (*например*, нормализации) микроокружения опухоли (*например*, микроокружение опухоли-стромы и/или иммунное микроокружение опухоли) *in vivo* или *in vitro*, способы предусматривают приведение в контакт опухолевой стромальной клетки или иммунной клетки (*например*, опухоль-ассоциированной иммунной клетки) с соединением по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит *in vivo* у субъекта. В определенных вариантах осуществления ингибирование происходит *in vitro* (*например*, в клеточной линии, ткани или биологическом образце). В определенных вариантах осуществления опухолевая стромальная клетка представляет собой ассоциированный с раком фибробласт (CAF), звездчатую клетку или миофибробласт.

Не желая связываться какой-либо конкретной теорией, предполагается, что определенные соединения могут нормализовать микроокружение опухоли и тем самым улучшить перфузию кровеносных сосудов и доставку лекарственных средств. В свою очередь, ожидается, что улучшенная доставка лекарственного средства повысит

эффективность лекарственного средства, такого как иммуномодулятор (*например*, иммуноонкологический агент), включая любой иммуномодулятор, описанный в данном документе. Соответственно, в данном документе также представлены способы модуляции (*например*, нормализации) микроокружения опухоли (*например*, микроокружение опухоли-стромы и/или иммунное микроокружение опухоли) *in vivo* или *in vitro*, способы предусматривают приведение в контакт опухоли с соединением по настоящему изобретению.

Также в данном документе представлены способы ингибирования вирусной инфекции и/или вирусной репликации у субъекта, нуждающегося в этом, предусматривающие введение субъекту эффективного количества (*например*, терапевтически эффективного количества, профилактически эффективного количества) соединения настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены в качестве монотерапии или могут быть введены в составе комбинированной терапии, как описано в данном документе, с другими терапевтическими агентами и/или способами лечения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления описанные здесь способы дополнительно предусматривают введение субъекту одного или более дополнительных терапевтических средств (*например*, одного или более дополнительных терапевтических агентов). Соединение настоящего изобретения и дополнительная(ые) терапия(ии) могут быть введены совместно, *например*, одновременно или в основном одновременно. Соединение настоящего изобретения и дополнительная(ые) терапия(ии) могут также или альтернативно вводиться последовательно, либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время. Например, соединение настоящего изобретения может быть введено перед дополнительной(ыми) терапией(иями). Или соединение настоящего изобретения может быть введено после дополнительной(ых) терапией(ий). Подходящие дополнительные терапевтические средства для применения в раскрытых в данном документе способах включают те, которые обсуждались в контексте комбинаций.

Терапевтические агенты (*например*, соединения настоящего изобретения) и их фармацевтические композиции могут вводиться различными путями, включая, например, пероральный, диетический, местный, трансдермальный, ректальный, парентеральный (*например*, внутриартериальная, внутривенная, внутримышечная, подкожная инъекция, внутрикожная инъекция), внутривенная инфузия и ингаляционный (*например*, внутрибронхиальный, интраназальный или пероральный ингаляционный, интраназальный

капельный) пути введения, в зависимости от соединения и конкретного заболевания, подлежащего лечению. Введение может быть местным или системным, по показаниям. Предпочтительный способ введения может изменяться в зависимости от конкретного выбранного соединения. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент (*например*, соединение по настоящему изобретению) вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления терапевтический агент (*например*, соединение по настоящему изобретению) вводят внутривенно.

### Комбинированные терапии

Термин «комбинированная терапия» относится к введению двух или более терапевтических агентов для лечения заболевания, расстройства или состояния, описанного в данном документе. Такое введение охватывает совместное введение терапевтических агентов по существу одновременно, например, в одной капсуле с фиксированным соотношением активных ингредиентов. Альтернативно такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (*например*, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Такое введение также включает последовательное применение каждого типа терапевтического агента либо приблизительно в одно и то же время, либо в разное время. Терапевтические агенты в комбинированной терапии могут вводиться по одному и тому же пути введения или по разным путям введения. Порошки и/или жидкости могут быть восстановлены или разбавлены до желаемой дозы перед введением. Как правило, схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении заболеваний, состояний или расстройств, описанных в данном документе.

Терапия для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения может включать агент, известный тем, что модулирует другой(ие) путь(ти), чем модулируется соединением настоящего изобретения, другой(ие) компонент(ы) (*например*, ферменты) того(тех) же пути(ей), который(ые) модулируется(ются) соединением настоящего изобретения или даже одну или более из тех же мишеней (*например*, фермента(ов)-мишени(ей)), которые модулируются соединением настоящего изобретения. В одном аспекте комбинированная терапия включает соединение настоящего изобретения и химиотерапевтический агент, иммуномодулятор и/или лучевую терапию, например, для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

Примеры терапии для применения в комбинации с соединением настоящего

изобретения (*например*, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают стандартную терапию и/или схемы лечения (*например*, стандартные средства лечения), такие как стандартная терапия первой линии (*например*, виды химиотерапии), стандартная терапия промежуточной линии (*например*, виды химиотерапии) или стандартная терапия последней линии (*например*, виды химиотерапии). Стандартные виды терапии представляют собой способы лечения, которые врач должен использовать для определенного типа пациентов, заболеваний и/или клинических обстоятельств. Часто такие организации, как Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN), публикуют руководства и/или алгоритмы лечения, в которых излагаются наилучшие практические методы лечения определенных пациентов, заболеваний и/или клинических обстоятельств. См. nccn.org. В этих руководствах часто устанавливаются, излагаются и/или обобщаются стандартные виды терапии.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения или профилактики рака может предусматривать введение соединения формулы (I), (I-i), (I-i-a), (I-i-a1), (I-i-a2), (a-I), (II) или (III) или любого из их вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, с одним или более другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами).

В некоторых вариантах осуществления один или более иммуномодуляторов могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Неограничивающие примеры иммуномодуляторов (*например*, иммуноонкологических агентов) включают афтузумаб (доступен от ROCHE®); пегфилграстим (NEULASTA®); леналидомид (CC-5013, REVLIMID®); талидомид (THALOMID®); актимид (CC4047); и IRX-2 (смесь человеческих цитокинов, включающая интерлейкин 1, интерлейкин 2 и интерферон  $\gamma$ , CAS 951209-71-5, доступный от IRX Therapeutics).

В определенных вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой препараты на основе химерных антигенных рецепторов Т-клеток (CAR-T), такие как тисагенлеклейсел (Novartis), аксикабтаген цилолеусел (Kite) и тоцилизумаб (атлизумаб; Roche).

В определенных вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, модуляторы цитотоксических ассоциированных Т-лимфоцитов (*например*, ингибиторы CTLA-4), ингибиторы LAG-3, ингибиторы TIM-3.

В определенных вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой ингибиторы PD-1, такие как пембролизумаб (также известный как ламбролизумаб,

МК-3475, МК03475, SCH-900475 или KEYTRUDA®) и другие антитела к PD-1 (как раскрыто в Hamid, O. et al.(2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134–44, патент США № 8,354,509 и WO 2009/114335, включены в полном объеме путем ссылки), ниволумаб (также известный как MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®) и другие антитела к PD-1 (как раскрыто в патенте США № 8,008,449 и WO 2006/121168, включены в полном объеме путем ссылки), цемиплимаб (LIBTAYO®), синтилимаб, спартализумаб (PDR001), пидилизумаб (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), достарлимаб (TSR-042), PF-06801591 (Pfizer), синтилимаб, торипалимаб, тислелизумаб (BGB-A317), камрелизумаб (INCSHR1210, SHR-1210), AMP-224 (Amplimmune), CBT-501 (CBT Pharmaceuticals), CBT-502 (CBT Pharmaceuticals), JS001 (Junshi Biosciences), IBI308 (Innovent Biologics), INCSHR1210 (Incyte), также известный как SHR-1210 (Hengrui Medicine), BGBA317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), BAT-I306 (Bio-Thera Solutions), GLS-010 (Gloria Pharmaceuticals; WuXi Biologics), AK103, AK104, AK105 (Akesio Biopharma; Hangzhou Hansi Biologics; Hanzhong Biologics), LZM009 (Livzon), HLX-10 (Henlius Biotech), MEDI0680 (Medimmune), PDF001 (Novartis), PF-06801591 (Pfizer), пидилизумаб (CureTech), также известный как СТ-011, и другие антитела к PD-1 (как раскрыто в Rosenblatt, J. et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18, патент США № 7,695,715, патент США № 7,332,582 и патент США № 8,686,119, включены в полном объеме путем ссылки), REGN2810 (Regeneron) и TSR-042 (Tesaro), также известный как ANB011 или CS1003 (CStone Pharmaceuticals). MEDI0680 (Medimmune), также известный как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в патенте США № 9,205,148 и WO 2012/145493, как включено в полном объеме путем ссылки. Другие известные молекулы антитела к PD-1 включают описанные, *например*, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, патенте США № 8,735,553, патенте США № 7,488,802, патенте США № 8,927,697, патенте США № 8,993,731 и патенте США № 9,102,727, которые включены посредством ссылки во всей их полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, как описано в заявке на патент США № 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 г., с названием «Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof», включенной посредством ссылки во всей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит CDR, вариабельные участки, тяжелые цепи и/или легкие цепи ВАР049-Clone-E или ВАР049-Clone-B, как раскрыто в заявке на патент США № 2015/0210769. Молекулы антител, описанные в данном документе, могут быть получены с помощью векторов,

клеток-хозяев и способов, описанных в заявке на патент США № 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей его полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, ингибирующий сигнальный путь PD-1, *например*, как описано в патенте США № 8,907,053, включенном посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (*например*, иммуноадгезин, содержащий внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, конденсированную с константной областью (*например*, Fc-областью последовательности иммуноглобулина)). В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), *например*, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенные посредством ссылки во всей своей полноте).

В определенных вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой ингибиторы PD-L1, такие как атезолизумаб (также известный как MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ®) и другие антитела к PD-L1, как раскрыто в патенте США № 8,217,149, включенном посредством ссылки во всей своей полноте, авелумаб (BAVENCIO® также известный как MSB0010718C) и другие антитела к PD-L1, как раскрыто в WO 2013/079174, включенном посредством ссылки во всей своей полноте, дурвалумаб (IMFINZI® или MEDI4736) и другие антитела к PD-L1, как раскрыто в патенте США № 8,779,108, включенном посредством ссылки во всей своей полноте), FAZ053 (Novartis) и BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb). В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой KN035 (Alphamab; 3DMed; Ascleitis Pharma), эвафолимаб (TRACON Pharmaceuticals), BMS 936559 (Bristol-Myers Squibb), CS1001 (CStone Pharmaceuticals, Ligand Pharmaceuticals), CX-072 (CytomX Therapeutics), FAZ053 (Novartis), SHR-1316 (Hengrui Medicine), TQB2450 (Chiatai Tianqing), STI-A1014 (Zhaoke Pharm; Lee's Pharm, Lonza, Sorrento Therapeutics, NantWorks), LYN00102 (Lynkcell), A167 (Harbour BioMed, Kelun Group), BGB-A333 (Beigene), MSB2311 (Mabspace Biosciences) или HLX-20 (Henlius Biotech). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в патенте США № 7,943,743 и WO 2015/081158, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой косибелимаб (Fortress Biotech), LY3300054 или йодаполимаб (Eli Lilly), GS-4224 (Gilead Sciences), STI-A1015 (Yuhan, Sorrento Therapeutics), BCD-135 (BIOCAD), косибелимаб

(Dana-Farber Cancer Institute, TG Therapeutics), APL-502 (Apollomics), AK106 (Akeso Biopharma), MSB2311 (Transcenta Holding), TG-1501 (TG Therapeutics) или FAZ053 (Novartis). В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MT-6035 (Molecular Templates), икаритин или ZKAB001 (Lonza, Lee's Pharmaceutical Holdings, Sorrento Therapeutics, Shenogen Pharma Group), антитело TRIDENT (MacroGenics, Zai Lab), YBL-007 (Anh-Gook Pharmaceutical, Y-Biologics), НТИ-1316 (Hengrui Therapeutics), онкологический проект PD-L1 (Weizmann Institute of Sciences), JS003 (Shanghai Junshi Biosciences), ND021 (Numab Therapeutics, CStone Pharmaceuticals), Тоса 521 (Tocagen) или STT01 (STCube). В определенных вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой DB004 (DotBio), MT-5050 (Molecular Templates), KD036 (Kadmon). В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, как раскрыто в заявке на патент США № 2016/0108123, опубликованной 21 апреля 2016 г., с названием «Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof», включенной посредством ссылки во всей его полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит CDR, переменные участки, тяжелые цепи и/или легкие цепи BAP058-Clone O или BAP058-Clone N, как раскрыто в заявке на патент США № 2016/0108123, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. Другие известные антитела к PD-L1 включают описанные, *например*, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, патенте США № 8,168,179, патенте США № 8,552,154, патенте США № 8,460,927 и патенте США № 9,175,082, включенные посредством ссылки во всей своей полноте.

В определенных вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой ингибиторы CTLA-4, такие как ипилимумаб (YERVOY®), тремелимумаб, ALPN-202 (Alpine Immune Sciences), RP2 (Replimune), BMS-986249 (Bristol-Myers Squibb), BMS-986218 (Bristol-Myers Squibb), залифрелимаб (Agenus, Ludwig Institute for Cancer Research, UroGen Pharma, Recepta Biopharma), BCD-217 (BIOCAD), Onc-392 (Pfizer, OncoImmune), IBI310 (Innovent Biologics), KN046 (Alphamab), МК-1308 (Merck & Co), REGN4659 (Regeneron Pharmaceuticals), XmAb20717 (Xencor), XmAb22841 (Xencor), анти-CTLA-4 NF (Bristol-Myers Squibb), MEDI5752 (AstraZeneca), AGEN1181 (Agenus), MGD019 (MacroGenics), ATOR-1015 (Alligator Bioscience), BCD-145 (BIOCAD), PSB205 (Sound Biologics), CS1002 (CStone Pharmaceuticals), ADU-1604 (Aduro Biotech), PF-06753512



(Pfizer), программу исследования BioInvent-Transgene (Transgene), AGEN2041 (Agenus, Recepta Biopharam), ATOR-1144 (Alligator Bioscience), исследовательский проект CTLA-4 (Sorrento Therapeutics), исследовательский проект PD-L1/CTLA-4 (Sorrento Therapeutics), HLX13 (Shanghai Henlius Biotech), ISA203 (ISA Pharmaceuticals), PRS-300 Series A (Pieris Pharmaceuticals), BA3071 (BioAtla), CTLA4 программу исследования рака (Biosortia Pharmaceuticals), RP3 (Replimune), CG0161 (Cold Genesys), APL-509 (Apollomics, JSR), AGEN2041 (Ludwig Institute for Cancer Research), APC 101 (Advanced Proteome), ингибитор CTLA-4 (Advanced Proteome), BA3071 (BeiGene), BPI-002 (BeyondSpring Pharmaceuticals), антитело CTLA-4 (Ticcro Technologies), программу исследований в области иммуноонкологии II (OliPass), PBP1701 (Prestige BioPharma), DB002 (DotBio), DB003 (DotBio), OR-2299 (OncoResponse) и NK044 (Alphamab).

В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой ингибиторы LAG-3, такие как LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) и TSR-033 (Tesaro). В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, как раскрыто в заявке на патент США № 2015/0259420, опубликованной 17 сентября 2015 г., с названием «Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof», включенной посредством ссылки во всей его полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит CDR, переменные участки, тяжелые цепи и/или легкие цепи BAP050-Clone I или BAP050-Clone J, как раскрыто в заявке на патент США № 2015/0259420. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и патенте США № 9,505,839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой TSR-033 (Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и патенте США № 9,244,059, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP761 (Prima BioMed). Другие известные антитела к LAG-3 включают описанные, *например*, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, патенте США № 9,244,059, патенте США № 9,505,839, которые включены посредством ссылки во всей их

полноте. В одном варианте осуществления ингибитор к LAG-3 представляет собой растворимый белок LAG-3, *например*, IMP321 (Prima BioMed), *например*, как раскрыто в WO 2009/044273, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторы представляют собой ингибиторы TIM-3, такие как MGB453 (Novartis) и TSR-022 (Tesaro). В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, как раскрыто в заявке на патент США № 2015/0218274, опубликованной 06 августа 2015 г., с названием «Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof», включенной посредством ссылки во всей его полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит CDR, вариабельные участки, тяжелые цепи и/или легкие цепи АВТІМ3-hum11 или АВТІМ3-hum03, как раскрыто в заявке на патент США № 2015/0218274, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или более последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой или легкой цепи, последовательность тяжелой или легкой цепи APE5137 или APE5121. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270, включенном посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой клон антитела F38-2E2. Другие известные антитела к TIM-3 включают описанные, *например*, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, патенте США № 8,552,156, патенте США № 8,841,418 и патенте США № 9,163,087, которые включены посредством ссылки во всей их полноте.

В некоторых вариантах осуществления аналог платины может быть использован в комбинации с соединениями настоящего изобретения. В определенных вариантах осуществления аналог платины (*например*, цисплатин, паклитаксел, карбоплатин) и комбинированная терапия, содержащая аналог платины (*например*, доцетаксел и карбоплатин; паклитаксел и карбоплатин; карбоплатин и липосомальный доксорубицин (докс)), могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления иллюстративные химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают следующие: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-

дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбокисфениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацетиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АВТ-263, адо-грасузумаб эмтанзина, дималеат афатиниба, акситиниб, аминоглутетимид, амсакрин, анастрозол, АРСР, аспарагиназу, AZD5363, вакцину против бациллы Кальметта — Герена (БЦЖ), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, β-метилен-ADP (АОРСР), бусерелин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиниб, кампотецин, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, церитиниб, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметинбин, колхицин, кризотиниб, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенестрол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эрибулин, эрлотиниб, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, фам-грасузумаб дерукстекана, филграстим, флударабин, флудрокортизон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гефитиниб, гемцитабин, генистеин, гозерелин, GSK1120212, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, иксабепилон, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин, метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, МК-2206, мутамицин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил)пиваламид, NF279, NF449, нилутамид, нокодазол, октреотид, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пазопаниб, пемексетред, пентостатин, перифозин, PF-04691502, пликамицин, помалидомид, порфимер, PPADS, прокарбазин, кверцетин, ралтитрексед, рамуцирумаб, реактивный синий 2, ритуксимаб, ролофиллин, ромидепсин, рукапариб, селуметиниб, сиролимус, 2,4-динитробензолсульфонат натрия, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, талазопариб, тамоксифен, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, дихлорид титаноцена, тонапофиллин, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, велипариб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SAHA). В других вариантах осуществления химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают следующие: АВТ-263, дексаметазон, 5-фторурацил, PF-04691502, ромидепсин и вориностат (SAHA). В других вариантах осуществления

химиотерапевтические агенты, которые можно вводить совместно с соединениями по изобретению, включают следующие: 1-амино-4-фениламино-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (кислый синий 25), 1-амино-4-[4-гидроксифенил-амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-аминофениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[1-нафтиламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[4-фтор-2-карбоксифениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, 1-амино-4-[2-антрацениламино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат, АРСР,  $\beta$ -метилен-ADP (АОРСР), капецитабин, кладрибин, цитарабин, флударабин, доксорубицин, гемцитабин, N-(4-сульфамойлфенилкарбамотиоил) пиваламид, NF279, NF449, PPADS, кверцетин, реактив синий 2, ролофилин натрий 2,4-динитробензолсульфонат, сумарин и тонапофиллин.

Для лечения рака было разработано много видов комбинированной терапии. В определенных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения (например, соединения формулы (I)) или (II) или (III) могут назначаться совместно с одной или более видами комбинированной терапии. Примеры видов комбинированной терапии, с которыми можно вводить соединения настоящего изобретения, включены в

**Таблица 1:** Пример комбинаторной терапии для лечения рака

<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
AC (нейробластома)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	циклофосфамид, доксорубицин
BA	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим

<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
BEF	блеомицин,этопозид, цисплатин
BF	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CAVO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	CAV и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин
CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, вместе или без/блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, альтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
CHOP-BLEO	добавление блеомицина к CHOP
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон

<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Схема Купера	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP (хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DAV	даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубицин, ифосфамид

<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
DTIC/тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил,
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин
FAC	фторурацил, доксорубин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубин
FAP	фторурацил, доксорубин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплантат гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	альтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна
IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубин, циклофосфамид, ломустин

<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
мини-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин
MOPP	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VAC метотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин
MVP митомицин	винбластин, цисплатин
MVPP	мехлорэтамин, винбластин, прокарбазин, преднизон



<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	Add прокарбазин to OPA.
PAC	цисплатин, доксорубицин
PAC-I	цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубицин
PCV	ломустин, прокарбазин, винкристин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, ко-тримоксазол
PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, мехлорэтамин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	мехлорэтамин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Toro/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна
VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин,

<b>Название</b>	<b>Терапевтические агенты</b>
	дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
VBAR	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5 + 2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7 + 3	цитарабин с даунорубицином, или идарубицином, или митоксантроном
«8 в 1»	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В определенных вариантах осуществления совместная терапия по изобретению включает совместное введение с другими типами химиотерапевтических агентов, такими как иммуноонкологические агенты. Раковые клетки часто имеют специфические антигены клеточной поверхности, которые могут распознаваться иммунной системой. Таким образом, иммуноонкологические агенты, такие как моноклональные антитела, могут селективно связываться с антигенами раковых клеток и обуславливать гибель клеток. Другие иммуноонкологические агенты могут подавлять опосредованное опухолью ингибирование нативного иммунного ответа или иным образом активировать иммунный ответ и, таким образом, облегчать распознавание опухоли иммунной системой. Типовые иммуноонкологические агенты на основе антител включают, но не ограничиваются этим,

абаговомаб, адекватумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамидин, интелумумаб, ипилимумаб, исатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологические агенты на основе антител выбраны из моноклональных антител (mAb) анти-CD73, mAb анти-CD39, mAb анти-PD-1 и mAb анти-CTLA4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы по изобретению включают совместное введение одного или более иммуноонкологических агентов, таких как агенты, упомянутые выше.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I) или (II), или (III), с ингибиторами SH2, такими как CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 и NSC642056.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения настоящего изобретения, такого как соединение формулы (I), или (II), или (III), с ингибиторами MEK, такими как траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, PD-325901, CI-1040 и TAK-733.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), или (II), или (III), с ингибитором MET, выбранным из JNJ-38877605, PF-04217903, форетиниба, AMG 458, тивантиниба, кабозантиниба, капматиниба гидрохлорида, тепотиниба гидрохлорида, саволитиниба и кризотиниба.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по изобретению, такого как соединение формулы (I), или (II), или (III), с ингибитором SHP2, выбранным из TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 или RLY-1971.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор киназы, мутированной при атаксии-телеангиэктазии (АТМ), может быть использован в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Неограничивающие примеры ингибиторов АТМ включают M-4076 и AZD-1390.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает

совместное введение соединения по настоящему изобретению с ингибитором EGFR, выбранным из осимертиниба, гефитиниба, эрлотиниба, афатиниба или дакомитиниба.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения по настоящему изобретению с ингибитором RAS, выбранным из алискирена, каптоприла, лозартана, ирбесартана, олмесартана, кандесартана, валсартана, фимасатрана, азилсартана, телмисартана, эпросартана, беназеприла, эналаприла, лизиноприла, периндоприла, хинаприла, рамиприла и трандолаприла.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения настоящего изобретения с терапией с антителами к PD-1. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения настоящего изобретения с оксалиплатином. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает совместное введение соединения настоящего изобретения с доксорубицином.

В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с нехимическими методами лечения рака. В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с лучевой терапией. В определенных вариантах осуществления соединение по изобретению можно вводить совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

В определенных случаях может быть выгодно вводить соединение по настоящему изобретению в комбинации с одним или более дополнительным(и) терапевтическим(и) агентом(ами). Например, может быть выгодно вводить соединение настоящего изобретения (*например*, соединение формулы I или его подформулу или фармацевтически приемлемую соль вышеуказанного) в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, *например*, независимо выбранными из противоракового агента (*например*, химиотерапевтического агента), противоаллергического, противорвотного, обезболивающего, иммуномодулятора и цитопротекторного агента, для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению вводят в комбинации с лучевой терапией. Неограничивающие примеры лучевой терапии включают терапию внешними пучками, лучевую терапию внутренними пучками, имплантационное облучение, стереотаксическую радиохимию, системную лучевую терапию, лучевую терапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. Как

используется в данном документе, термин «брахитерапия» относится к лучевой терапии, проводимой с помощью пространственно ограниченного радиоактивного материала, введенного в тело в месте опухоли или другого пролиферативного тканевого заболевания или рядом с ним. Подразумевается, что этот термин без ограничения включает воздействие радиоактивных изотопов (*например*, At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32 и радиоактивные изотопы Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве изменяющего клетки вещества включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера, источник излучения может представлять собой радионуклид, такой как I125, I131, Yb169, Ir192 в качестве твердого источника, I125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другое терапевтическое излучение. Радиоактивный материал также может быть жидкостью, полученной из любого раствора радионуклида(ов), *например*, раствора I125 или I131, или радиоактивная жидкость может быть получена с использованием взвеси подходящей жидкости, содержащей мелкие частицы твердых радионуклидов, таких как Au198, Y90. Более того, радионуклид(ы) может(гут) быть воплощен(ы) в виде геля или радиоактивных микросфер.

Соединения настоящего изобретения могут быть эффективны для сенсбилизации аномальных клеток к лучевой терапии. Таким образом, в данном документе также представлен способ сенсбилизации аномальных клеток субъекта (*например*, субъекта, нуждающегося в этом) к лечению лучевой терапией, предусматривающий введение субъекту количества соединения настоящего изобретения, эффективного для сенсбилизации аномальных клеток к лечению лучевой терапией. Количество соединения настоящего изобретения, эффективное для сенсбилизации аномальных клеток к воздействию излучения, может быть определено специалистом в данной области, например, в соответствии со способами определения эффективных количеств, описанными в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия включает лучевую терапию. Агенты, повреждающие ДНК, также могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Как используется в данном описании, «агент, повреждающий ДНК» относится к любому агенту, который прямо или косвенно повреждает ДНК таким образом, что гомологичная рекомбинация может восстановить повреждение. Неограничивающие примеры агентов, повреждающих ДНК, включают химические вещества, повреждающие ДНК, химиотерапевтические средства,

радиохимиотерапию и ионизирующее или ультрафиолетовое излучение. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, повреждающих ДНК, включают алкилирующие агенты, нитрозомочевины, антиметаболиты, растительные алкалоиды, растительные экстракты и радиоизотопы. Неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов, повреждающих ДНК, также включают лекарственные средства, повреждающие ДНК, например, 5-фторурацил (5-FU), капецитабин, гемцитабин, темозоломид, S-1 (Tegafur, 5-хлор-2,4-дигидроксипиридин и оксоновая кислота), 5-этинилурацил, арабинозилцитозин (ara-C), 5-азациитидин (5-AC), 2',2'-дифтор-2'-дезоксцитидин (dFdC), пуриновые антиметаболиты (*например*, меркаптопурин, азатиопурин, тиогуанин), гемцитабина гидрохлорид (Gemzar), пентостатин, аллопуринол, 2-фторарабинозиладенин (2F-ara-A), гидроксимочевина, сернистый иприт (бихлорэтилсульфид), мехлорэтамин, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, AZQ, митомицин С, диангидрогалактитол, дибромодуцитол, алкилсульфонат (бусульфан), нитрозомочевины (BCNU, CCNU, 4-метил CCNU или ACNU), прокарбазин, декарбазин, ребекамицин, антрациклины, такие как доксорубин (адриамицин; ADR), даунорубин (Cerubicine), идарубин (Idamycin) и эпирубин (Ellence), аналоги антрациклинов, такие как митоксантрон, актиномицин D, ингибиторы топоизомеразы (*например*, неинтеркалирующие ингибиторы топоизомеразы, такие как эпиподофиллотоксины (этопозид или VP16, тенипозид или VM-26)), ингибиторы PARP, подофиллотоксин, блеомицин (Blea), пеплеомицин, соединения, образующие аддукты с нуклеиновой кислотой, включая производные платины, *например*, цисплатин (CDDP), транс-аналог цисплатина, карбоплатин, ипроплатин, тетраплатин и оксалиплатин, а также камптотецин, топотекан, иринотекан (CPT-11) и SN-38. Излучение, *например*, ультрафиолетовое (УФ), инфракрасное (ИК) или  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -излучение, также является агентом, повреждающим ДНК.

В некоторых вариантах осуществления стандартная терапия включает агент, повреждающий ДНК, например, агент, сшивающий ДНК.

Агенты, индуцирующие стресс эндоплазматического ретикулума (ER), также могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Неограничивающие примеры агентов, индуцирующих ER-стресс, включают агенты, повышающие уровень реактивных форм кислорода (ROS) (*например*, напобукасин), ингибиторы шаперонов, ингибиторы HSP90, HSP70, ингибиторы PDI и ингибиторы протеасом. Другие не ограничивающие примеры агентов, индуцирующих ER-стресс,

включают GSK2606414, GSK2656157, STF-083010, TKI (например, сорафениб), люминофор-eif2 $\alpha$  фосфотазу (например, Sal003), производные дииндолилметана, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб), левистолд А, андрографолид, толфенамовую кислоту, кантаридин, карнозную кислоту, кастицин, криптотаншинон, куркумин, флавокаван В, фукоидан, 2-3,4-дигидроксифенилэтанол, 7-диметоксифлавоон, SMIP004 (N-(4-бутил-2-метилфенилацетамид), ликохалкон А, неферин, пазонол, пардаксин, партенолид, пиперин, полифенон Е, полифиллин D, ресвератрол, дегидрокостуслактон,  $\gamma$ -токотриенол,  $\Omega$ -гидроксиундец-9-еновую кислоту, ампелопсин, ардисианон, генистеин, гуттиферон Н, гуггулстерон, маршантин М, сарсасапогенин, саксифрагифолин, продигиозин, кверцетин, хонокиол, брефельдин А, А-токоферилсукцинат, веррукарин А, витамин Е сукцинат, ультратонкий и зерумбон. См., например, Walczak, A., et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2019, Article ID 5729710, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Противораковые агенты, представляющие особый интерес для использования в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают:

Ингибиторы топоизомеразы, включая ингибиторы топоизомеразы I типа, такие как иринотекан, топотекан и камптотецин, и ингибиторы топоизомеразы 2 типа, такие как этопозид, доксорубицин и эпирубицин.

Ингибиторы поли(АДФ-рибозы) полимеразы (PARP), такие как олапариб, рукапариб, нирапариб, талазопариб, велпариб, памипариб и инипариб.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с агентами, сшивающими ДНК, такими как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. Агенты, повышающие уровень реактивных форм кислорода (ROS), например, набукасин. Ингибиторы PARP, такие как олапариб, рукапариб, нирапариб, велпариб и талазопариб.

Пуриновые антиметаболиты и/или ингибиторы пуринового синтеза de novo, такие как пеметрексед (Alimta®), гемцитабин (Gemzar®), 5-фторурацил (Adrucil®, Carac® и Efudex®), метотрексат (Trexall®), капецитабин (Xeloda®), флоксуридин (FUDR®), децитабин (Dacogen®), азациитидин (Vidaza® и Azadine®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), кладрибин (Leustatin®, Litak® и Movectro®), флударабин (Fludara®), пентостатин (Nipent®), неларабин (Arranon®), клофарабин (Clolar® и Evoltra®) и цитарабин (Cytosar®). Средства, препятствующие ангиогенезу, такие как ингибиторы матриксной

металлопротеиназы (ММР) (*например*, ингибиторы ММР-2, ингибиторы ММР-9), рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб, а также ингибиторы СОХ-II, такие как CELEBREX™ (алекоксиб), вальдекоксиб и рофекоксиб. Примеры применимых ингибиторов матриксных металлопротеиназ описаны в WO 96/33172 (опубликовано 24 октября 1996 г.), WO 96/27583 (опубликовано 7 марта 1996 г.), заявке на европейский патент № 97304971.1 (подано 8 июля 1997 г.), заявке на европейский патент № 99308617.2 (подано 29 октября 1999 г.), WO 98/07697 (опубликовано 26 февраля 1998 г.), WO 98/03516 (опубликовано 29 января 1998 г.), WO 98/34918 (опубликовано 13 августа 1998 г.), WO 98/34915 (опубликовано 13 августа 1998 г.), WO 98/33768 (опубликовано 6 августа 1998 г.), WO 98/30566 (опубликовано 16 июля 1998 г.), публикации Европейского патента 606,046 (опубликовано 13 июля 1994 г.), публикации Европейского патента 931,788 (опубликовано 28 июля 1999 г.), WO 90/05719 (опубликовано 31 мая 1990 г.), WO 99/52910 (опубликовано 21 октября 1999 г.), WO 99/52889 (опубликовано 21 октября 1999 г.), WO99/29667 (опубликовано 17 июня 1999 г.), международной заявке РСТ № РСТ/IB98/01113 (подано 21 июля 1998 г.), заявке на Европейский патент № 99302232.1 (подано 25 марта 1999 г.), заявке на патент Великобритании № 9912961.1 (подано 3 июня 1999 г.), предварительной заявке на патент США № 60/148,464 (подано 12 августа 1999 г.), патенте США № 5,863,949 (выдано 26 января 1999 г.), патенте США № 5,861,510 (выдано 19 января 1999 г.) и публикации Европейского патента 780,386 (опубликовано 25 июня 1997 г.), все из которых включены в данный документ в своей полноте посредством ссылки. Варианты осуществления ингибиторов ММР-2 и/или ММР-9 включают те, которые обладают незначительной или отсутствующей активностью в отношении ингибирования ММР-1. Другие варианты осуществления включают ингибиторы ММР, которые селективно ингибируют ММР-2 и/или ММР-9, по отношению к другим матриксным металлопротеиназам (*например*, ММР-1, ММР-3, ММР-4, ММР-5, ММР-6, ММР-7, ММР-8, ММР-10, ММР-11, ММР-12 и/или ММР-13). Конкретные примеры ингибиторов ММР, применимых в некоторых вариантах осуществления, включают AG-3340, RO 323555 и RS 13-0830.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами аутофагии, такими как хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин А1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамидрибозид (AICAR), оадаиновая кислота, токсины водорослей, подавляющие аутофагию, ингибирующие протеинфосфатазы типа 2А или типа 1, аналоги



цАМФ и лекарственные средства, повышающие уровень цАМФ, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуририбозид и винбластин, а также антисмысловые или миРНК, ингибирующие экспрессию белков, включая без ограничения ATG5 (участвующего в аутофагии).

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами В-клеточной лимфомы 2 (BCL-2), такими как венетоклакс.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с антагонистами передачи сигналов В-клеточного рецептора, такими как ингибитор тирозинкиназы Брутона (ВТК) (например, ибрутиниб).

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами бромодомена. Ингибитор бромодомена ингибирует по меньшей мере один бромодоменный белок, такой как Brd2, Brd3, Brd4 и/или BrdT, например, Brd4. Неограничивающие примеры ингибиторов бромодомена включают JQ-1 (Nature 2010 Dec 23;468(7327):1067-73), BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71; Boehringer Ingelheim), TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71), OTX015 (Mol. Cancer Ther. November 2013;12(11):3336-46; Oncoethix), IBET762 (J Med Chem. 2013 Oct 10;56(19):7498-500; GlaxoSmithKline), IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15;22(8):2968-72; GlaxoSmithKline), PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26;55(22):9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3336-46; Structural Genomics Consortium), CPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals). В некоторых вариантах осуществления ингибитор бромодомена представляет собой TG101209, BI2536, OTX015, C244, IBET762, IBET151 или PFI-1.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC). Белки HDAC можно разделить на классы на основании гомологии с белками HDAC дрожжей: в класс I входят HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC 8; в класс IIa входят HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC 9; в класс IIb входят HDAC6 и HDAC10; и в класс IV входят HDAC11. Неограничивающие примеры ингибиторов HDAC включают трихостатин А, вориносат (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998 Mar 17;95(6):3003-7), гивиносат, абексिनостат (Mol. Cancer Ther. 2006 May;5(5):1309-17), белиносат (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug;2(8):721-8), панобиносат (Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1;12(15):4628-35), ресминосат (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5494-504), хисиносат (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15):4262-72), депсипептид (Blood. 2001 Nov 1;98(9):2865-8), энтиносат (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999 Apr 13;96(8):4592-7), моцетиностат (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1;18(3):106771) и вальпроевая кислота (EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-78).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой панобиностат, вориностат, MS275, белиностат, SAHA или LBH589.

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такими как эрлотиниб, осимертиниб, цетуксимаб, гефитиниб, нецитумумаб, лапатиниб, нератиниб, панитумумаб, вандетаниб и нецитумумаб. Комбинация соединения, описанного в данном документе, и ингибитора EGFR может быть применима, например, для лечения раковых заболеваний, связанных с дисрегуляцией EGFR, таких как немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак поджелудочной железы, рак молочной железы и рак толстой кишки. EGFR может быть дисрегулирован, например, за счет активирующих мутаций в экзонах 18, 19, 20 или 21. В конкретных вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой эрлотиниб или осимертиниб. В конкретных вариантах осуществления комбинация соединения настоящего изобретения и ингибитора EGFR используется для лечения EGFR-мутированной НМРЛ. В конкретных вариантах осуществления комбинация соединения настоящего изобретения и ингибитора EGFR используется для лечения рака, устойчивого к ингибитору EGFR, например, и соединение настоящего изобретения сенсibiliзирует рак к ингибитору EGFR.

Антитела к EGFR, такие как цетуксимаб (Erbix®).

Ингибиторы метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP), такие как (3R,4S)-1-((4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)-4-((метилтио)метил)пирролидин-3-ол (MT-DADMe-Immucillin-A, CAS 653592-04-2).

Метилтиоаденозин ((2R,3R,4S,5S)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-((метилтио)метил)тетрагидрофуран-3,4-диол, CAS 2457-80-9).

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как гидрохлорид эрлотиниб (Tarceva®) и гефитиниб (Iressa®).

Ингибиторы мезенхимально-эпителиального перехода (MET), такие как капматиниб (INC280, CAS 1029712-80-8).

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGF), такими как иматиниб (Gleevec®); линифаниб (N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил)фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил)мочевина, также известная как АВТ 869, доступная от Genentech); сунитиниба малат (Sutent®); квизартиниб (AC220, CAS 950769-58-1); пазопаниб (Votrient®); акситиниб (Inlyta®); сорафениб (Nexavar®); варгатеф (BIBF1120, CAS 928326-

83-4); телатиниб (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); ваталаниба дигидрохлорид (PTK787, CAS 212141-51-0); и мотесаниба дифосфат (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации РСТ № WO 02/066470).

В некоторых вариантах осуществления анитело к HER2 (рецепторная тирозин-протеинкиназа erbB-2) может быть использовано в комбинации с соединениями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления анитело HER2 или биопрепараты представляют собой фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі, трастузумаб, пертузумаб, адо-трастузумаб эмтанзин или маргетуксимаб-смkb.

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), такими как 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в публикациях РСТ №№ WO 09/036082 и WO 09/055730); 4-(трифторметил)-5-(2,6-диморфолинопиримидин-4-ил)пиридин-2-амин (также известный как BKM120 или NVP-BKM120 и описанный в публикации РСТ № WO 2007/084786); алпелисиб (BYL719); (5Z)-5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилден]-2,4-тиазолидиндион (GSK1059615, CAS 958852-01-2); 5-[8-метил-9-(1-метилэтил)-2-(4-морфолинил)-9H-пурин-6-ил]-2-пиримидинамин (VS-5584, CAS 1246560-33-7); и эверолимус (AFINITOR®).

Ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK), такие как рибоциклиб (LEE011, CAS 1211441-98-3); алоизин А; альвоцидиб (также известный как флавоперидол или HMR-1275, 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(3S,4R)-3-гидрокси-1-метил-4-пиперидинил]-4-хроменон и описанные в патенте США № 5,621,002); кризотиниб (PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-хлорфенил)-5,7-дигидрокси-8-[(2R,3S)-2-(гидроксиметил)-1-метил-3-пирролидинил]-4H-1-бензопиран-4-он, гидрохлорид (P276-00, CAS 920113-03-7); 1-метил-5-[[2-[5-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил]-4-пиридинил]окси]-N-[4-(трифторметил)фенил]-1H-бензимидазол-2-амин (RAF265, CAS 927880-90-8); индисулам (E7070); росковитин (CYC202); 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-пиперазин-1-илпиридин-2-иламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он, гидрохлорид (PD0332991); динациклиб (SCH727965); N-[5-[[5-трет-бутилоксазол-2-ил]метил]тио]тиазол-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазепин-2-ил]амино]-бензойная кислота (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-дифтор-1H-бензимидазол-2-ил)-1H-индазол-5-ил]-

*N*-этил-4-метил-3-пиридинметанамин (AG-024322, CAS 837364-57-5); 4-(2,6-дихлорбензоиламино)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты *N*-(пиперидин-4-ил)амид (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-метил-1-(1-метилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил]-*N*-[4-(метилсульфонил)фенил]-2-пиримидинамин (AZD5438, CAS 602306-29-6); палбоциклиб (PD-0332991); и (2*R*,3*R*)-3-[[2-[[3-[[*S*(*R*)]-*S*-циклопропилсульфонимидоил]-фенил]амино]-5-(трифторметил)-4-пиримидинил]окси]-2-бутанол (BAY 10000394).

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами p53-MDM2, такими как (*S*)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-{метил-[4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)-транс-циклогексилметил]-амино}-фенил)-1,4-дигидро-2*H*-изохинолин-3-он, (*S*)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*d*]имидазол-4-он, [(4*S*,5*R*)-2-(4-*трет*-бутил-2-этоксифенил)-4,5-бис(4-хлорфенил)-4,5-диметилимидазол-1-ил]-[4-(3-метилсульфонилпропил)пиперазин-1-ил]метанон (RG7112), 4-[[2-(3*R*,5*R*,6*S*)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(4-хлор-2-фторфенил)-4-циано-5-(2,2-диметилпропил)пирролидин-2-карбонил]амино]-3-метоксибензойная кислота (RG7388), SAR299155, 2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-((*S*)-1-(изопропилсульфонил)-3-метилбутан-2-ил)-3-метил-2-оксопиперидин-3-ил)уксусная кислота (AMG232), {(3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-хлорфенил)-6-(4-хлорфенил)-1-[(2*S*,3*S*)-2-гидрокси-3-пентанил]-3-метил-2-оксо-3-пиперидинил}уксусная кислота (AM-8553), (±)-4-[4,5-бис(4-хлорфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбонил]-пиперазин-2-он (Nutlin-3), 2-метил-7-[фенил(фениламино)метил]-8-хинолинол (NSC 66811), 1-*N*-[2-(1*H*-индол-3-ил)этил]-4-*N*-пиридин-4-илбензол-1,4-диамин (JNJ-26854165), 4-[4,5-бис(3,4-хлорфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбоксил]-пиперазин-2-он (Caylin-1), 4-[4,5-бис(4-трифторметилфенил)-2-(2-изопропокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидроимидазол-1-карбоксил]-пиперазин-2-он (Caylin-2), 5-[[3-диметиламино)пропил]амино]-3,10-диметилпиримидо[4,5-*b*]хинолин-2,4(3*H*,10*H*)-диона дигидрохлорид (HLI373) и транс-4-йод-4'-боранилхалькон (SC204072).

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами митоген-активируемой протеинкиназы (MEK), такими как XL-518 (также известный как GDC-0973, CAS № 1029872-29-4, доступный от ACC Corp.); селуметиниб (5-[(4-бром-2-хлорфенил)амино]-4-фтор-*N*-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1*H*-бензимидазол-6-карбоксамид, также известный как AZD6244 или ARRY 142886,

описанный в публикации РСТ № WO 2003/077914); 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-*N*-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (также известный как CI-1040 или PD184352 и описанный в публикации РСТ № WO 2000/035436); *N*-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропоксид]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-бензамид (также известный как PD0325901 и описанный в публикации РСТ № WO 2002/006213); 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]-бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2,779,780); *N*-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6-метоксифенил]-1-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-циклопропансульфонамид (также известный как RDEA119 или BAY869766 и описанный в публикации РСТ № WO 2007/014011); (3*S*,4*R*,5*Z*,8*S*,9*S*,11*E*)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9; 19-тетрагидро-1*H*-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8*H*)-дион (также известный как E6201 и описанный в публикации РСТ № WO 2003/076424); 2'-амино-3'-метоксифлавоон (также известный как PD98059, доступный от Biaffin GmbH & Co., KG, Germany); (*R*)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7(3*H*,8*H*)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9); траметиниб диметилсульфоксид (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80); 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-*N*-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (AZD 8330); 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-*N*-(2-гидроксиэтокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-ил)метил]бензамид (CH 4987655 или Ro 4987655); и 5-[(4-бром-2-фторфенил)амино]-4-фтор-*N*-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1*H*-бензимидазол-6-карбоксамид (МЕК162).

Ингибиторы В-RAF, такие как регорафениб (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); тувизаниб (AV951, CAS 475108-18-0); вемурафениб (ZELBORAF®, PLX-4032, CAS 918504-65-1); энкорафениб (также известный как LGX818); 1-метил-5-[[2-[5-(трифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил]-4-пиридинил]окси]-*N*-[4-(трифторметил)фенил]-1*H*-бензимидазол-2-амин (RAF265, CAS 927880-90-8); 5-[1-(2-гидроксиэтил)-3-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил]-2,3-дигидроинден-1-она оксим (GDC-0879, CAS 905281-76-7); 5-[2-[4-[2-(диметиламино)этокси]фенил]-5-(4-пиридинил)-1*H*-имидазол-4-ил]-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-она оксим (GSK2118436 или SB590885); (+/-)-метил(5-(2-(5-хлор-2-метилфенил)-1-гидрокси-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-ил)-1*H*-бензимидазол-2-ил)карбамат (также известный как XL-281 и BMS908662); дабрафениб (TAFINLAR®); и *N*-(3-(5-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбонил)-2,4-дифторфенил)пропан-1-сульфонамид (также известный как PLX4720).

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения вводят в комбинации с ингибиторами протеасомы, такими как бортезомиб (VELCADE®), N-5-бензилоксикарбонил-*l*-Phe-Glu(O-трет-бутил)-Ala-лейцинал (PSI), карфилзомиб и иксазомиб, маризомиб (NPI-0052), деланзомиб (CEP-18770) и O-метил-N-[(2-метил-5-тиазолил)карбонил]-L-серил-O-метил-N-[(1S)-2-[(2R)-2-метил-2-оксиранил]-2-оксо-1-(фенилметил)этил]-L-серинамид (опрозомиб, ONX-0912, PR-047) (*например*, бортезомиб), *например*, для лечения множественной миеломы.

В комбинации с соединением настоящего изобретения могут быть использованы многие химиотерапевтические агенты. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза (*например*, паклитаксел, наб-паклитаксел), алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандроенов.

В некоторых вариантах осуществления соединение настоящего изобретения вводят в комбинации с вспомогательным химиотерапевтическим агентом, выбранным из алкилирующих агентов, таких как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентифосфорамида и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, Casodex®, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиروмицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги

пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, андрогены, такие как калустерон, дромостанол пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; агенты-ингибиторы функций надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнители фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бизантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; эльфорнитин; ацетат эллиптиния; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например, паклитаксел (TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), доцетаксел (TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France) и кабазитаксел (JEVTANA, Sanofi Genzyme); ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного. Другие неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения (*например*, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают бортезомиб, капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-деокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), цитарабин липосомную инъекцию (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), эрлотиниб, флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), FOLFIRINOX, гемцитабин (дифтордеоксицитидин), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), набпаклитаксел, пентостатин, 6-тиогуанин, тиотепа и топотекана гидрохлорид для инъекций (Nucamptin®). Другие неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения (*например*, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают эрлотиниб, афатиниб, гефитиниб, GDC0941, MLN1117, BYL719 (алпелисиб), ВКМ120 (бупарлисиб), СУТ387, GLPG0634, барицитиниб,

лестауртиниб, момелотиниб, пакритиниб, руксолитиниб, TG101348, кризотиниб, тивантиниб, AMG337, кабозантиниб, форетиниб, онартузумаб, NVP-AEW541, дазатиниб, понатиниб, саракатиниб, босутиниб, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, PD0325901, RO5126766, акситиниб, бевацизумаб, цетуксимаб, фостаматиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, ибрутиниб, нилотиниб, панитумумаб, пазопаниб, пегаптаниб, ранибизумаб, сорафениб, сунитиниб, SU6656, трастузумаб, тофацитиниб, вандетаниб, вемурафениб, иринотекан, таксол, доцетаксел, рапамицин и MLN0128. Более неограничивающие примеры химиотерапевтических агентов для применения в комбинации с соединением настоящего изобретения (*например*, в комбинированной терапии, в фармацевтической комбинации) включают капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-деокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), цитарабин липосомную инъекцию (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), гемцитабин (дифтордеоксицитидин), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), пентостатин, 6-тиогуанин, тиотепу и топотекана гидрохлорид для инъекций (Hycamptin®).

Обычно назначаемые противораковые лекарственные средства также могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Неограничивающие примеры обычно назначаемых противораковых лекарственных средств включают Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, AVICINE, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегида тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, анти-CD22 иммунотоксины, противоопухолевое средство, противоопухолевые травы, апазикон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталицин, бриостатин, бутионинсульфоксимин, CBV (химиотерапия), калицилин, неспецифические для клеточного цикла антинеопластические средства, дихлоруксусную кислоту, дискодермолид, элсамитрацин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, феругинол, фородезин, фосфестрол, ICE-режим химиотерапии, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофульвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, папайю, пиксантрон, ингибитор протеасом, ребекамицин, ресикимод,



рубитекан, SN-38, салиноспирамид А, сапацитабин, станфорд V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тезетаксел, триплатина тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлуниин, ZD6126 или зосуквидар.

Химиотерапевтические средства для изменения клеток также могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств для изменения клеток включают антигормональные агенты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (Fareston); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навельбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; и дифформетилорнитин (DMFO). Ингибиторы mTOR также могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения. Неограничивающие примеры ингибиторов mTOR включают, *например*, темсиролимус; ридафоролимус (формально известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R, 23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексила диметилфосинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации РСТ № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); эмсиролимус, (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4); и N<sup>2</sup>-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин - внутреннюю соль (SEQ ID NO: 1482) (SF1126, CAS 936487-67-1) и XL765.

У некоторых пациентов во время или после введения соединений настоящего изобретения и/или другого(их) терапевтического(их) агента(ов) (*например*,

противоракового(ых) агента(ов)) могут возникать аллергические реакции. Таким образом, противоаллергические агенты могут вводиться в комбинации с соединениями настоящего изобретения и/или другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами) (*например*, противораковым(и) агентом(ами)) для минимизации риска аллергической реакции. Подходящие противоаллергические агенты включают кортикостероиды (Knutson, S., *et al.*, *PLoS One*, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), такие как дексаметазон (*например*, DECADRON®), беклометазон (*например*, BECLOVENT®), гидрокортизон (также известный как кортизон, гидрокортизона натрия сукцинат, гидрокортизона натрия фосфат, продается под торговыми названиями ALA-CORT®, гидрокортизона фосфат, SOLU-CORTEF®, HYDROCORT ACETATE® и LANACORT®), преднизолон (продается под торговыми названиями DELTA-CORTEL®, ORAPRED®, PEDIAPRED® и PRELONE®), преднизон (продается под торговыми названиями DELTASONE®, LIQUID RED®, METICORTEN® и ORASONE®), метилпреднизолон (также известный как 6-метилпреднизолон, метилпреднизолон ацетат, метилпреднизолон сукцинат натрия, продается под торговыми названиями DURALONE®, MEDRALONE®, MEDROL®, M-PREDNISOL® и SOLU-MEDROL®); антигистаминные препараты, такие как дифенгидрамин (*например*, BENADRYL®), гидроксизин и ципрогептадин; бронхолитики, такие как агонисты бета-адренергических рецепторов, альбутерол (*например*, PROVENTIL®) и тербуталин (BRETHINE®).

Некоторые пациенты могут испытывать тошноту во время и после введения описанных в данном документе соединений и/или другого(их) терапевтического(их) агента(ов) (*например*, противоракового(их) агента(ов)). Таким образом, противорвотные средства можно использовать в комбинации с соединениями настоящего изобретения и/или другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами) (*например*, противораковым(и) агентом(ами)) для предотвращения тошноты (верхнего отдела желудка) и рвоты. Подходящие противорвотные средства включают апрепитант (EMEND®), ондансетрон (ZOFRAN®), гранисетрон HCl (KYTRIL®), лоразепам (ATIVAN®), дексаметазон (DECADRON®), прохлорперазин (COMPAZINE®), казопитант (REZONIC® и ZUNRISA®) и их комбинации.

Лекарства для облегчения боли, испытываемой в период лечения, часто назначают, чтобы пациент чувствовал себя более комфортно. Обычные безрецептурные анальгетики, такие как TYLENOL®, также могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения и/или другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами)

(например, противораковым(и) агентом(ами)). Опиоидные анальгетики, такие как гидрокодон/парацетамол или гидрокодон/ацетаминофен (например, VICODIN®), морфин (например, ASTRAMORPH® или AVINZA®), оксикодон (например, OXYCONTIN® или PERCOCET®), оксиморфона гидрохлорид (OPANA®) и фентанил (например, DURAGESIC®), могут быть применимы при умеренной или сильной боли и могут использоваться в комбинации с соединениями настоящего изобретения и/или другим(и) терапевтическим(и) агентом(ами) (например, противораковым(и) агентом(ами)).

В попытке защитить нормальные клетки от терапевтической токсичности и ограничить органную токсичность в качестве дополнительной терапии в комбинации с соединениями настоящего изобретения можно использовать цитопротекторы (такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазации антрациклина, питательные вещества и т. п.). Подходящие цитопротекторные агенты включают амифостин (ETHYOL®), глутамин, димесну (TAVOCEPT®), месну (MESNEX®), дексразоксан (ZINECARD® или TOTECT®), ксалипроден (XAPRILA®) и лейковорин (также известный как лейковорин кальция, фактор цитроворума и фолиновую кислоту).

В попытке защитить нормальные клетки от терапевтической токсичности и ограничить органную токсичность в качестве дополнительной терапии в комбинации с соединениями настоящего изобретения можно использовать цитопротекторы (такие как нейропротекторы, поглотители свободных радикалов, кардиопротекторы, нейтрализаторы экстравазации антрациклина, питательные вещества и т. п.). Подходящие цитопротекторные агенты включают амифостин (ETHYOL®), глутамин, димесну (TAVOCEPT®), месну (MESNEX®), дексразоксан (ZINECARD® или TOTECT®), ксалипроден (XAPRILA®) и лейковорин (также известный как лейковорин кальция, фактор цитроворума и фолиновую кислоту).

В комбинированных терапиях настоящего изобретения соединение настоящего изобретения и другой терапевтический агент могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или разными производителями. Кроме того, соединение настоящего изобретения и другой терапевтический агент могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) перед выпуском комбинированного продукта для врачей (например, в случае набора, содержащего соединение настоящего изобретения и другой терапевтический агент); (ii) врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) у самого пациента, например, во время последовательного введения соединения настоящего

изобретения и другого терапевтического агента.

### Фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен фармацевтический препарат, подходящий для применения для пациента-человека, содержащий любое из соединений, приведенных выше (например, соединение по изобретению, такое как соединение формулы (I) или (II), или (III)), и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические препараты могут быть предназначены для лечения или предотвращения состояния или заболевания, описанного в данном документе. Любое из раскрытых соединений можно применять в изготовлении лекарственных средств для лечения любых заболеваний или патологических состояний, описанных в данном документе.

Композиции и способы по настоящему изобретению можно использовать для лечения нуждающегося в этом субъекта. В определенных вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее, такое как человек, или отличное от человека млекопитающее. при введении субъекту, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных путей введения (т. е. путей, таких как инъекция или имплантация, которые обходят транспорт или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным, или по существу апирогенным. Эксципиенты можно выбирать, например, для обеспечения замедленного высвобождения агента или для избирательного воздействия на одну или более клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может находиться в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), гранула, лиофилизат для восстановления, суспензия, крем, гель, мазь, аэрозольная инфузия, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п.

Композиция также может находиться в системе для трансдермальной доставки, например, на кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, стабилизируя, повышая растворимость или повышая всасывание соединения или для обеспечения возможности изготовления такого соединения настоящего изобретения. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого агента, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями субъекта без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда субъекту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее

производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда способов введения, включая, например, пероральное введение (например, капли, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетки, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), болусы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык); всасывание через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в виде пессария, крема или пены); парентерально (включая внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально, как, например, стерильный раствор или суспензию); интраназально; внутрибрюшинно; подкожно; трансдермально (например, в виде пластыря, нанесенного на кожу); и местно (например, в виде крема, мази или спрея, нанесенных на кожу или в виде глазных капель). Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение можно просто растворять или суспендировать в стерильной воде. Подробную информацию в отношении подходящих путей введения и подходящих для них композиций можно найти, например, в патентах США №№ 6110973, 5763493, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в них патентах.

Композиции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть изготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения,

которое оказывает терапевтическое действие. В общем случае из ста процентов это количество составляет от около 1 до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от около 5 до около 70 процентов, наиболее предпочтительно от около 10 до около 30 процентов.

Способы получения этих составов или композиций включают этап связывания активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае составы готовят путем однородного и тщательного смешивания соединения по изобретению с жидкими носителями, или тонкоизмельченными твердыми носителями, или ими обоими, а затем, при необходимости, формования продукта.

Составы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут находиться в форме капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных капсул, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской или трагакантовой камеди), лиофилизатов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такие как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т. п., которые все содержат заданное количество соединения по изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде боллуса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или любым из следующего: (1) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и

бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразующие агенты, такие как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) красители. В случае капсул (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Таблетку можно изготавливать прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно изготавливать, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), смазывающее вещество, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, крахмалгликолят натрия или поперечно-сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно изготавливать путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечку или быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области фармацевтики. Их также можно составлять таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях, чтобы обеспечить необходимый профиль высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такую композицию, чтобы высвободить активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные



вещества и воски. Активный ингредиент также может находиться в микрокапсулированной форме, при необходимости, с одним или более из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для восстановления, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области техники инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также их смеси.

Составы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в виде суппозиториев, которые можно изготавливать путем смешивания одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвободить активное соединение.

Составы фармацевтических композиций для перорального введения могут быть представлены в виде жидкости для полоскания рта, или перорального спрея, или пероральной мази.

В альтернативном или дополнительном варианте композиции можно изготавливать для доставки через катетер, стент, провод или другое внутрисветное устройство.

Доставка с помощью таких устройств может быть особенно применимой в случае доставки в мочевою пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Препараты, подходящие для вагинального введения, также включают пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые, как известно в данной области техники, являются подходящими.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения по изобретению в организм. Такие лекарственные формы можно получать путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Усилители всасывания также можно использовать для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно регулировать с помощью регулирующей скорости мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические препараты, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также входят в объем этого изобретения. Иллюстративные офтальмологические составы описаны в публикациях США №№ 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074 и патенте США № 6,583,124, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки. При необходимости жидкие офтальмологические препараты обладают свойствами, сходными со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или стекловидного тела, или совместимы с такими жидкостями. Предпочтительным путем

введения является локальное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

В контексте данного документа выражения «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, подкапсульную, субарахноидальную, интраспинальную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более активных соединений в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые можно восстанавливать до стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические вещества, растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгаторы и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов можно обеспечить включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т. п. Также может быть желательным включение в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т. п. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечить включением агентов,

замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях для продления действия препарата необходимо замедлить всасывание препарата после подкожного или внутримышечного введения. Этого можно достичь путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. Тогда скорость всасывания лекарства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы обеспечивают путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы изготавливают путем формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах этого изобретения активные соединения можно давать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5 % (более предпочтительно от 0,5 до 90 %) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения также можно осуществлять с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и протестированы *in vivo* различные полимерные устройства для медленного высвобождения для контролируемой доставки лекарственных средств, включая белковые биофармацевтические препараты. Ряд биосовместимых полимеров (включая гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, можно использовать для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретном целевом участке.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, при этом, без токсического

воздействия на организм пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения конкретного соединения, используемое(ые) соединение(я), продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным(и) используемым(и) соединением(ями), возраст, пол, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и анамнез подлежащего лечению субъекта, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, квалифицированный в данной области техники, может легко определить и назначить необходимое терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение доз фармацевтической композиции или соединения с более низких уровней, чем требуется для достижения необходимого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут необходимый эффект. Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается концентрация соединения, которая является достаточной для достижения необходимого терапевтического эффекта. В общем случае понятно, что эффективное количество соединения будет варьироваться в зависимости от массы, пола, возраста и анамнеза субъекта. Другие факторы, влияющие на эффективное количество, могут включать, но не ограничиваются этим, тяжесть состояния субъекта, заболевание, которое лечат, стабильность соединения и, при необходимости, другой тип терапевтического агента, вводимого с соединением по изобретению. Большую общую дозу можно доставлять путем многократного введения агента. Методы определения эффективности и дозировки известны специалистам в данной области техники (Isselbacher *et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, включенная в данный документ посредством ссылки).

В общем случае подходящей суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в виде

стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активное соединение можно вводить два или три раза в день. В определенных вариантах осуществления активное соединение будет вводиться один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно применять отдельно или совместно с другим типом терапевтического агента. В контексте данного документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений, когда второе соединение вводят в то время, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (например, два соединения одновременно эффективны в организме субъекта, что может включать синергетическое действие двух соединений). Например, разные терапевтические соединения можно вводить в одном и том же составе или в виде отдельного состава, одновременно или последовательно. В определенных вариантах осуществления разные терапевтические соединения можно вводить в интервале одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели относительно друг друга. Таким образом, субъект, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия разных терапевтических соединений.

В некоторых вариантах осуществления совместное введение соединений по изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими средствами (например, одним или более дополнительными химиотерапевтическими средствами) обеспечивает улучшенную эффективность по сравнению с отдельным введением соединения по изобретению (например, соединения формулы (I) или (II), или (III)) или одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых таких вариантах осуществления совместное введение обеспечивает аддитивный эффект, при этом аддитивный эффект относится к сумме каждого из эффектов отдельного введения соединения по изобретению и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лития, L-

лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтаноламина, трометамина и цинка. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные соли по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, таких как вода, метанол, этанол, диметилформамид и т. п. Также можно приготовить смеси таких сольватов. Источником такого сольвата может быть растворитель кристаллизации, присущий растворителю для получения или кристаллизации, или не присущий такому растворителю.

Фармацевтически приемлемые анионные соли включают ацетат, аспаргат, бензолсульфонат, бензоат, безилат, бикарбонат, битартрат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, деканоат, эдетат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолят, гексаноат, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, октаноат, олеат, памоат, пантотенат, фосфат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, ацетат, сукцинат, сульфат, тартрат, теоклаи и тозилат.

В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т. п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т. п.; и (3) агенты, хелатирующие металлы, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т. п.

После того, как изобретение было описано в общих чертах, его будет легче понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены исключительно в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

### Примеры

### Общие процедуры синтеза

Исходные материалы и реагенты, используемые при получении этих соединений, доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., Bachem, etc., или же их можно получить способами, хорошо известными в данной области техники. Схемы являются просто иллюстрациями некоторых способов, которыми можно синтезировать раскрытые в данном документе соединения, при этом можно осуществлять различные модификации этих схем, что станет понятно специалисту в данной области техники со ссылкой на это изобретение. Исходные материалы и промежуточные соединения конечных продуктов реакции можно при необходимости выделять и очищать, используя традиционные методики, включая без ограничения фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т. п., а их характеристики можно получать традиционным образом, включая физические константы и спектральные данные.

Если не указано иное, описанные в данном документе реакции протекают при атмосферном давлении в диапазоне температур от около  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  до около  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Сокращения	Определение
ЭА, EtOAc	этилацетат
PE	петролейный эфир
СФХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография
ДИАД	диэтилазодикарбоксилат
ТГФ	Тetraгидрофуран
ДХМ	Дихлорметан
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
об./об.	объем/объем
ЖХ/МС, ЖХ-МС, ЖХМС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
EtOH	Этанол
МС	масс-спектрометрия
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMCO	диметилсульфоксид
IPA	изопропиловый спирт
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс



Сокращения	Определение
ТЭА	Триэтиламин
м. д.	Миллионные доли
АТФ	аденозинтрифосфат
ТФУ	трифторуксусная кислота
МК	муравьиная кислота
ИЭР	ионизация электрораспылением
насыщ.	насыщенный
ТСХ	тонкослойная хроматография
DIBAL, DIBAL-H	диизобутилалюминийгидрид
AcOH, HOAc	уксусная кислота
ТЭС	Триэтилсилан
BuLi	Бутиллитий
ДАЛ	диизопропиламид лития
NBS	N-бромсукцинимид
NIS	N-йодсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
ДМЭ	Диметоксиэтан
ПДМ	перйодинан Десса — Мартина
ДЭА	Диэтиламин
ДМФ-ДМА	Диметилформамида диметилацеталь
NMO	N-метилморфолина N-оксид
TBSCl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления
КОAc	Ацетат калия
Преп.	Препаративная
SM	Исходный материал
дт	Дикий тип
кт, к. т.	комнатная температура
TMSOK	Триметилсиланолят калия
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'- Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Сокращения	Определение
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Тетраakis(трифенилфосфин)-палладий(0)
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Карбонат калия
$\text{CuI}$	Йодид меди
$[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})_2]$	Димер метоксида циклооктадиена иридия
MBTE	Трет-бутилметилловый эфир
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	Сульфат натрия
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	Карбонат натрия
$\text{LiAlH}_4$	Алюмогидрид лития
$\text{Pd/C}$	Палладий на угле
$\text{N}_2$	Азот
dtbpy	4,4'-Ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил
TsCl	Тозилхлорид
$\text{HNO}_3$	Азотная кислота
BrCN	Бромистый цианоген
tBuONa	Третбутоксид натрия
$\text{NH}_4\text{CO}_3$	Карбонат аммония
$\text{NaH}$	Гидрид натрия
Zn	Цинк
HOBT	Гидроксibenзотриазол
DIC	N,N'-диизопропилкарбодимид
$\text{NaBH}_4$	Борогидрид натрия
$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$	Триацетоксиборогидрид
$\text{NH}_4\text{Cl}$	Хлорид аммония
HATU	1-[бис(диметиламино)метилen]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридииний 3-оксид гексафторфосфат
C18	Октадекан
$\text{HCHO}$	Формальдегид
$\text{NH}_4\text{Cl}$	Хлорид аммония
$\text{HCl}$	Хлористоводородная кислота
$\text{NaOH}$	Гидроксид натрия
$\text{PtO}_2$	Оксид платины

Сокращения	Определение
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Карбонат цезия
TMEDA	Тетраметилэтилендиамин
HMDS	Гексаметилдисилазан
PTSA	п-Толуолсульфоновая кислота
ACN	Ацетонитрил
PMBCl	пара-метоксибензилхлорид
ДАСТ	диэтиламиносеры трифторид
TMSOTf	Триметилсилилтрифторметансульфонат
mCPBA	мета-Хлорпероксибензойная кислота
TMSOTf	Триметилсилилтрифторметансульфонат
DiMeHeptCl)Pd(циннамил)Cl	1H-Имидазолий, 1,3-бис[2,6-бис[3-метил-1-(2-метилпропил)бутил]фенил]-4,5-дихлор-палладий(π-циннамил)хлорид

Соединения по изобретению можно получать рядом способов синтеза, как дополнительно описано и проиллюстрировано в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что нижеприведенные общие способы синтеза являются репрезентативными и не подразумевают ограничения.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что исходные материалы и условия реакций можно варьировать, последовательность реакций изменять и применять дополнительные этапы для получения соединений, охваченных настоящим изобретением, как продемонстрировано следующими примерами. В некоторых случаях для обеспечения некоторых из вышеуказанных преобразований может потребоваться защита определенных реакционноспособных функциональных групп. В общем случае необходимость в таких защитных группах, а также условия, необходимые для присоединения и удаления таких групп, будут очевидны для опытных специалистов в органической химии. Описания всех статей и ссылок, упомянутых в этой заявке, включая патенты, включены в данный документ посредством ссылки.

Получение соединений по настоящему изобретению дополнительно

проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует воспринимать как ограничивающие объем или сущность изобретения конкретными процедурами и описанными в них соединениями.

### Аналитические способы

Данные ЖХМС получали, используя один из следующих способов:

Способ	Подробности способа
А	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Poroshell HPH C-18, 50×3,0 мм вн. диам., 2,7 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O / 5 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 10%В (0,01 мин); 95% В (2,0 мин); 95% В (2,7 мин); 10% В (2,75 мин); остановка (3,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,2 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
В	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> SHIM-Pack Scepter C18, 33 * 3,0 мм, 3,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 0,1%TFA) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 10%В (0,01 мин); 95% В (1,2 мин); 95% В (1,8 мин); 95% В (1,82 мин); остановка (2,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>

Способ	Подробности способа
С	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Halo C18, 30 * 3,0 мм, 2,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 0,05%TFA) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN (+ 0,05% TFA)</p> <p><b>Время прогона:</b> 5%B (0,01 мин); 100% В (1,2 мин); 100% В (1,8 мин); 5% В (1,82 мин); остановка (2,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,3 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
D	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Halo C18, 30 * 3,0 мм, 2,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 0,05%TFA) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN (+ 0,05% TFA)</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0,01 мин); 60% В (1,7 мин); 95% В (2,3 мин); 95% В (2,8 мин); 5% (2,83 мин); остановка (3,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,3 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
E	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Shim-pack GIST C18, 50×4,6 мм, 5 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 0,1 % МК) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0, 1 мин); 95% В (1,7 мин); 95% В (2,4 мин); 20% В (2,8 мин); остановка (3,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 2,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>

Способ	Подробности способа
F	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Halo C18, 30 * 3,0 мм, 2,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 0,1%FA) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN (+ 0,1% FA)</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0,01 мин); 60% В (1,7 мин); 95% В (2,3 мин); 95% В (2,8 мин); 5% (2,83 мин); остановка (3,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,3 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
G	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA (90/10/0,1) и В представляет собой H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA (10/90/0,1)</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0,4 мин); 95% В (3,4 мин); 95% В (4,2 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 2,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
ч	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>3</sub> (90/10/0,1) и В представляет собой H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA (10/90/0,1)</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0,4 мин); 95% В (3,4 мин); 95% В (4,2 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 2,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>

Способ	Подробности способа
I	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Halo C18, 30 * 3,0 мм, 2,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 0,05%TFA) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN (+ 0,05% TFA)</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0,01 мин); 70% В (1,7 мин); 100% В (2,3 мин); 100% В (2,8 мин); 5% (2,83 мин); остановка (3,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,3 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
J	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Shim-Pack Scepter, 33 * 3,0 мм, 3,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 5 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 10%B (0,01 мин); 95% В (1,2 мин); 95% В (1,8 мин); 10% В (1,82 мин); остановка (2,0 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
K	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> YMC Triart C18, 50×4,6 мм, 5,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/FA (90/10/0,05) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 20%B (0,01 мин); 95% В (1,79 мин); 95% В (2,49 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 2,3 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>

Способ	Подробности способа
L	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> L-column3 C18, 30 * 3,0 мм, 3,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 5 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 20% В (0,01 мин); 95% В (1,20 мин); 95% В (1,80 мин), 10% В (1,82 мин), остановка (2 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>
M	<p><b>Прибор:</b> SHIMADZU 2020</p> <p><b>Колонка:</b> Shim-Pack Scepter, 33 * 3,0 мм, 3,0 мкм</p> <p><b>Подвижная фаза:</b> А представляет собой H<sub>2</sub>O (+ 5 мМ NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>) и В представляет собой CH<sub>3</sub>CN</p> <p><b>Время прогона:</b> 30%В (0,01 мин); 70% В (1,7 мин); 95% В (2,3 мин); 95% В (2,80 мин); 10%В (2,83 мин); остановка (3,00 мин)</p> <p><b>Скорость потока:</b> 1,5 мл/мин</p> <p><b>Температура колонки:</b> 40 °С</p> <p><b>Длина волны:</b> 220 нм/254 нм</p>

### Приведенный в качестве примера синтез

В приведенном в качестве примера синтезе использовали несколько переменных, например, приведенные в качестве примера общие схемы синтеза. Как используется в данном описании, каждый случай X независимо представляет собой CR<sub>5</sub> или N, насколько позволяет валентность; R<sub>1a</sub> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный алкил; R<sub>2a</sub> представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси; R<sub>5</sub> независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси; R<sub>2b</sub> представляет собой водород или необязательно замещенный алкил; R<sub>1d</sub> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный алкил; R<sub>3a</sub> представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный гетероциклил; R<sub>4a</sub> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный алкокси; R<sub>5a</sub>

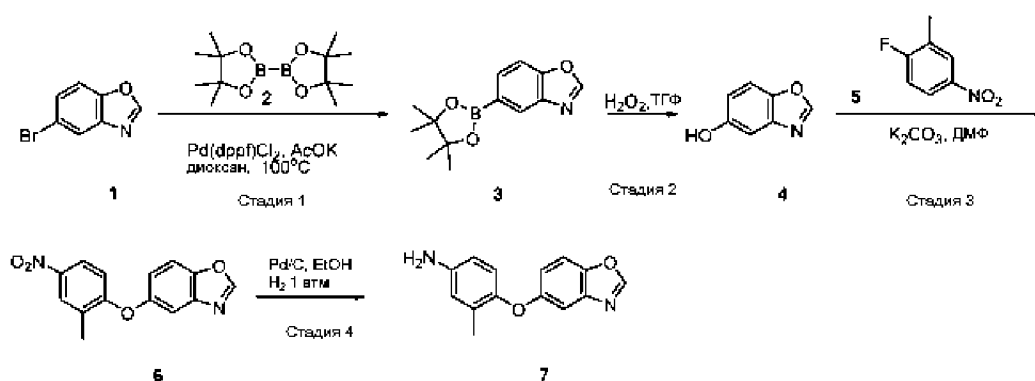


представляет собой водород, необязательно замещенный алкил или гетероциклил;  $R_{6a}$  представляет собой водород или галоген; алкенил или алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$  ( $R^a$  определен в данной заявке); каждый случай  $A$  представляет собой  $C$  или  $N$ , насколько позволяет валентность;  $PG$  представляет собой защитную группу для азота, присоединенную к азоту, или защитную группу для кислорода, присоединенную к кислороду.

Иллюстративные соединения, представленные на фиг. 1-17, могут быть синтезированы с использованием следующих методик из соответствующих исходных материалов и коммерчески доступных реагентов.

### Синтез промежуточных соединений

#### Синтез 4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метиланилина 7



**Стадия 1:** Смесь 5-бромбензо[d]оксазола **1** (2,00 г, 10,10 ммоль, 1,00 эквив.),  $Pd(dppf)Cl_2$  (1,65 г, 2,02 ммоль, 0,20 эквив.),  $AcOK$  (2,97 г, 30,30 ммоль, 3,00 эквив.) и бис(пинаколято)дибора **2** (3,85 г, 15,15 ммоль, 1,50 эквив.) в диоксане (50,00 мл) перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 6 ч в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20%  $MeOH$  в ДХМ) с получением 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазола **3** (2,10 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 246  $\{[M+H]^+\}$ .

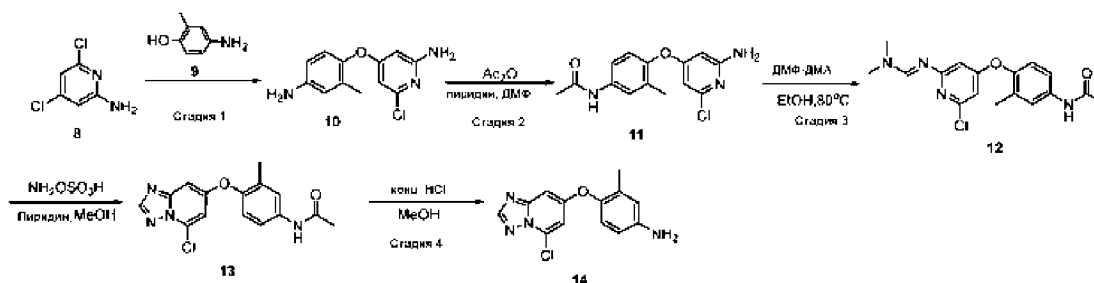
**Стадия 2:** Смесь 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазола **3** (2,00 г, 8,16 ммоль, 1,00 эквив.) и  $H_2O_2$  (30%, 50,00 мл, 2,00 эквив.) в ТГФ (60,00 мл) перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением бензо[d]оксазол-5-ола **4** (неочищенного, 2,30 г) в виде черного масла, которое использовали

на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 136  $[M+H]^+$ .

**Стадия 3:** Смесь бензо[d]оксазол-5-ола **4** (1,28 г, 8,16 ммоль, 1,00 эквив.), 1-фтор-2-метил-4-нитробензола **5** (1,39 г, 8,98 ммоль, 1,10 эквив.) и  $K_2CO_3$  (3,38 г, 24,48 ммоль, 3,00 эквив.) в ДМФ (30,00 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) с получением 5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[d]оксазола **6** (610,0 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6)  $\delta$  8,84 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,04 (д,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,27 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 9,2$  Гц, 1H), 2,43 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 271  $[M + H]^+$ .

**Стадия 4:** Смесь 5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[d]оксазола **6** (250,0 мг, 0,92 ммоль, 1,00 эквив.) и Pd/C (влажный, 10%, 25,0 мг, 1/10 масса/масса) в EtOH (5,00 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч в атмосфере  $H_2$  и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метиланилина **7** (неочищенного, 210,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 241  $[M + H]^+$ .

### Синтез *N*-(4-(5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина **14**



**Стадия 1:** К перемешанному раствору 4-амино-2-метилфенола **8** (3,2 г, 25,9 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (7,0 г, 61,3 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 0,5 ч добавляли 4,6-дихлорпиридин-2-амин **9** (5,0 г, 30,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере  $N_2$  в течение 18 ч. После

охлаждения до к. т. реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0 - 100% EtOAc в PE) с получением 4-(4-амино-2-метилфенокси)-6-хлорпиридин-2-амин **10** (4,9 г, выход 52,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) (m/z): 250 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанному раствору 4-(4-амино-2-метилфенокси)-6-хлорпиридин-2-амин **10** (3,0 г, 12,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли пиридин (1,4 г, 18,0 ммоль) и уксусный ангидрид (1,2 г, 12,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0 - 33% EtOAc в PE) с получением N-(4-((2-амино-6-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-метилфенил)ацетамида **11** (2,5 г, выход 71,3%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) m/z: 292 [M+H]<sup>+</sup>.

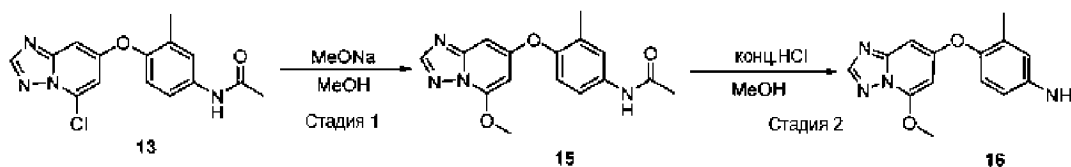
**Стадия 3:** К раствору N-(4-((2-амино-6-хлорпиридин-4-ил)окси)-3-метилфенил)ацетамида **11** (2,5 г, 8,6 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ДМФ-DMA (3,1 г, 25,7 ммоль). Реакцию дегазировали N<sub>2</sub> и перемешивали при 80°C в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0 - 66% EtOAc в PE) с получением (E)-N-(4-((2-хлор-6-(((диметиламино)метил)амино)пиридин-4-ил)окси)-3-метилфенил)ацетамида **12** (2,5 г, выход 84,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К перемешанному раствору (E)-N-(4-((2-хлор-6-(((диметиламино)метил)амино)пиридин-4-ил)окси)-3-метилфенил)ацетамида **12** (1,0 г, 2,9 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли гидроксилламин-O-сульфоновую кислоту (0,3 г, 3,0 ммоль) и пиридин (0,3 г, 4,3 ммоль) при 0°C. Смесь дегазировали N<sub>2</sub> и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли трифторуксусный ангидрид (0,7 г, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 оС всю ночь, затем гасили ледяной водой (0,5 мл) и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (0 - 100% EtOAc в PE) с получением N-(4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил)ацетамида **13** (150 мг, выход 12,3%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (m/z):

317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5:** К перемешанному раствору *N*-(4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил)ацетамида **13** (150 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли конц. HCl (0,2 мл, 12 н). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп.-ТСХ (ДХМ : MeOH = 10: 1) с получением 4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метиланилина **14** (80 мг, выход 61,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 275 [M+H]<sup>+</sup>.

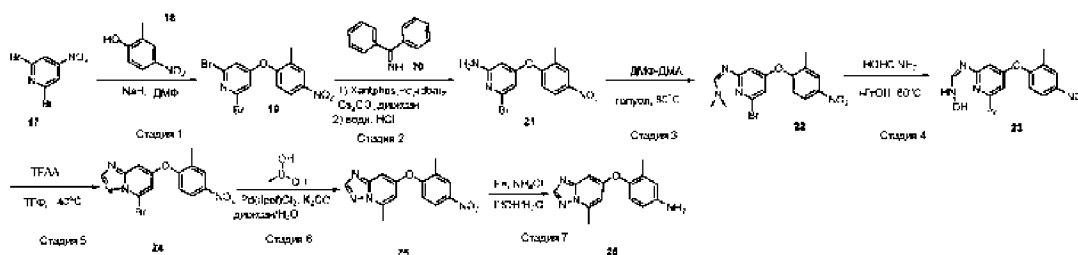
### Синтез 4-((5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метиланилина **16**



**Стадия 1:** К раствору *N*-[4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил]ацетамида **13** (150 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли метоксид натрия (256 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. После охлаждения до к. т. реакцию гасили добавлением насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 10 мл). Объединенные экстракты промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного *N*-[4-((5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил]ацетамида **15** (148 мг, 100%) в виде коричневого твердого вещества. Остаток использовали сразу на следующей стадии. ЖХМС ИЭР (m/z): 313 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К раствору *N*-[4-((5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил]ацетамида **15** (140 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли конц. HCl (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C всю ночь. После охлаждения до 0°C реакционную смесь нейтрализовали водн. NH<sub>3</sub> и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (6% MeOH в ДХМ) с получением 4-((5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метиланилина **16** (42 мг, 34,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 271[M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-метил-4-({5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}окси)анилина 26



**Стадия 1:** К перемешанному раствору 2-метил-4-нитрофенола **17** (2,70 г, 17,7 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли NaH (0,71 г, 17,7 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин раствор 2,6-дибром-4-нитропиридина **18** (5,0 г, 17,7 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C всю ночь, затем гасили нас. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1) с получением 2,6-дибром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридина **19** (4,4 г, выход 48,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 387/389/391 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанному раствору 2,6-дибром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридина **19** (4,40 г, 8,66 ммоль) и дифенилметанимина **20** (1,5 мл, 8,66 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли Xantphos (1,0 г, 1,73 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,79 г, 0,87 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,64 г, 17,3 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 80°C в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub> ЖХМС показала, что реакция протекает нормально. Затем к этому раствору добавляли HCl (26 мл, 1M) при 25°C. Эту реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Затем добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH > 7. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 3:1) с получением 6-бром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-амина **21** (1,21 г, выход 43,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) m/z: 324/326 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** К перемешанному раствору 6-бром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-амина **21** (1,21 г, 3,74 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли ДМФ-DMA (0,58 г, 4,86 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C всю ночь. ЖХМС показала, что

реакция протекает нормально. Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта (*Z*)-*N'*-[6-бром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-ил]-*N,N*-диметилметанимидамида **22** (1,42 г, выход 80,2%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 379/381 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К перемешанному раствору (*Z*)-*N'*-[6-бром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-ил]-*N,N*-диметилметанимидамида **22** (1,42 г, 3,75 ммоль) в *i*-PrOH (20 мл) добавляли гидроксилламин. Соль HCl (0,29 г, 4,12 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 80°C в течение 1 ч ЖХМС показала, что реакция протекает нормально. Смесь разбавляли ДХМ (60 мл) и промывали водой (20 мл). Этот отделенный органический раствор сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта (*Z*)-*N'*-[6-бром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-ил]-*N*-гидроксиметанимидамида **23** (1,38 г, выход 70,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 367/369 [M+H]<sup>+</sup>.

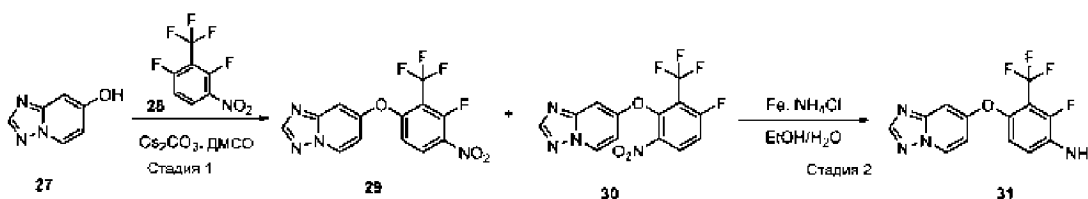
**Стадия 5:** К перемешанному раствору (*Z*)-*N'*-[6-бром-4-(2-метил-4-нитрофенокси)пиридин-2-ил]-*N*-гидроксиметанимидамида **23** (1,38 г, 3,759 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,87 г, 4,13 ммоль) при 25°C. После перемешивания при 40°C всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub> ЖХМС показала, что реакция протекает нормально. В реакционную смесь добавляли раствор NaHCO<sub>3</sub> для доведения pH более, чем до 7. И затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 2:1) с получением 5-бром-7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **24** (300 мг, выход 22,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 349/351 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:** К перемешанному раствору 5-бром-7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **24** (300 мг, 0,86 ммоль) и метилбороновой кислоты (61,7 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (126 мг, 0,17 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (238 мг, 1,72 ммоль) при к. т. Реакцию дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> три раза и перемешивали при 80°C всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли EtOAc (25 мл). Этот органический раствор промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенного продукта 5-метил-7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **25** (244 мг, выход 80,0%) в виде черного

твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 285  $[M+H]^+$ .

**Стадия 7:** К смеси 5-метил-7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **25** (244 мг, 0,86 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (1 мл) добавляли железный порошок (479 мг, 8,58 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (459 мг, 8,58 ммоль). Эту смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем эту смесь сразу фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=0:1) с получением 3-метил-4-({5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил}окси)анилина **26** (133 мг, выход 61,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 255  $[M+H]^+$ .

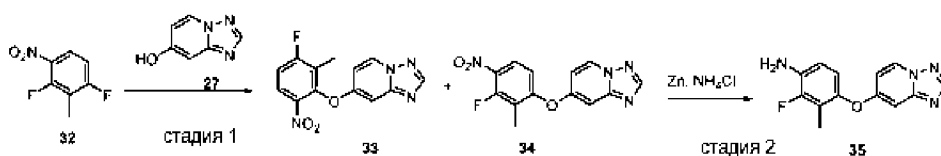
### Синтез 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)анилина **31**



**Стадия 1:** К перемешанной смеси Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,44 г, 4,44 ммоль) в ДМСО (10 мл) по каплям добавляли раствор [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ола **27** (500 мг, 3,70 ммоль) и 1,3-дифтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола **28** (1,68 г, 7,40 ммоль) в ДМСО (10 мл) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* досуха с получением смеси 7-(3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)фенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **29** и 7-(3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)фенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **30** (1,10 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии без любой дополнительной очистки. ЖХМС ИЭР ( $m/z$ ): 343  $[M+H]^+$ .

**Стадия 2:** К раствору 7-(3-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)фенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина и 7-(3-фтор-6-нитро-2-(трифторметил)фенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (1,10 г, неочищенного) в EtOH (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли Fe (0,90 г, 16,02 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (1,72 г, 32,11 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 10%, об./об.) с получением 4-((1,2,4)триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)анилина **31** (320 мг, выход 27,6% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 313 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 4-((1,2,4)триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина **35**



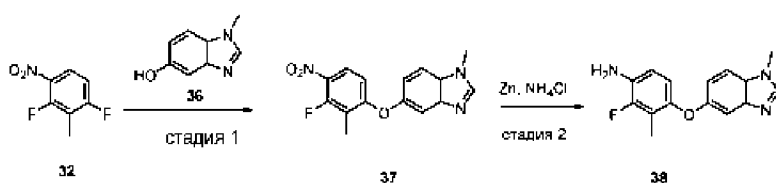
**Стадия 1:** К перемешанной смеси Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,7 г, 66,6 ммоль) в ДМСО (150 мл) добавляли раствор 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола **32** (23,1 г, 133,5 ммоль) и [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ола **27** (9,0 г, 66,7 ммоль) в ДМСО (300 мл) по каплям при 80°C в течение 1 ч. Затем полученную смесь перемешивали при 80°C еще 0,5 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 600 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (600 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением смеси 7-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **33** и 7-(3-фтор-2-метил-6-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **34** (21,1 г, неочищенного) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 289 [M+H]<sup>+</sup>

**Стадия 2:** К смеси 7-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина и 7-(3-фтор-2-метил-6-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (21,1 г, неочищенного) в EtOH (200 мл), добавляли Fe (18,7 г, 333,7 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (35,4 г, 667,4



ммоль) и воду (60 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (600 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с EtOAc в PE (30 - 70%, об./об.) с получением чистого 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина **35** (3,91 г, 22,7%, выход за две стадии) в виде светло-желтого твердого вещества и некоторого количества неочищенного продукта в виде серого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 259 [M+H]<sup>+</sup>

### Синтез 2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилина **38**

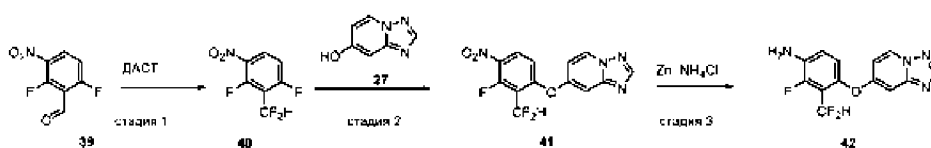


**Стадия 1:** Смесь 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола **36** (5,5 г, 37,16 моль, 1,00 эквив.), 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола (12,8 г, 74,32 моль, 2,00 эквив.) **32** и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,4 г, 111,48 моль, 3,00 эквив.) в ДМФ (50,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (0-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением 5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола **37** (1,4 г, 12%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 304 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Смесь 5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола **37** (1,4 г, 4,65 моль, 1,00 эквив.) и цинковой пыли (1,5 г, 23 моль, 5,00 эквив.) в MeOH (22,4 мл) и воде (5,6 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат разводили водой и смесь экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилина **38** (неочищенного, 3,0 г) в виде желтого твердого вещества, которое

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,59 (д,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,60 (т,  $J = 9,0$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,95 (д,  $J = 5,4$  Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 274  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## Синтез 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(дифторметил)анилина 42



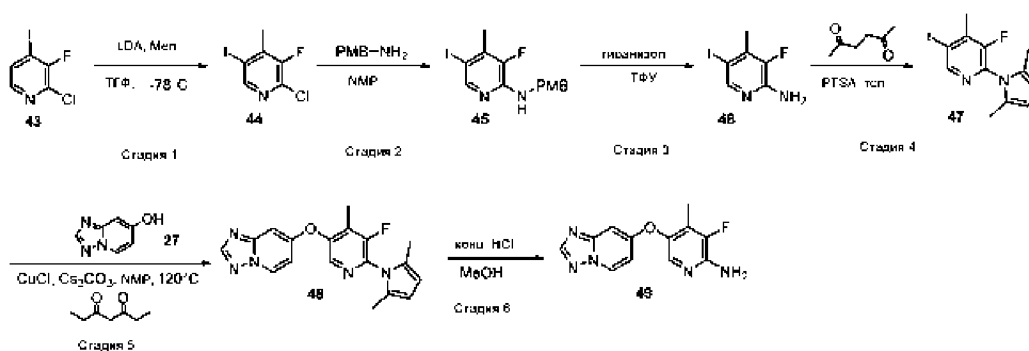
**Стадия 1:** К перемешанному раствору 2,6-дифтор-3-нитробензальдегида **39** (4,50 г, 24,05 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (30,0 мл) добавляли по каплям раствор DAST (11,6 г, 72,15 ммоль, 3,0 эквив.) в ДХМ (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 ч и затем гасили при  $0^\circ\text{C}$  с помощью воды/льда и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола **40** (неочищенного, 4,70 г), который использовали на следующей стадии сразу без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К перемешанной смеси 2-(дифторметил)-1,3-дифтор-4-нитробензола **40** (3,60 г, 17,21 ммоль, 1,00 эквив.) и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ола **27** (2,56 г, 18,93 ммоль, 1,10 эквив.) в ацетонитриле (20,0 мл) при температуре окружающей среды добавляли DIEA (6,68 г, 51,65 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-нитрофенокси]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **41** (850 мг, 14%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 325  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Стадия 3:** К перемешанной смеси 7-[2-(дифторметил)-3-фтор-4-нитрофенокси]-

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **41** (500,0 мг, 1,54 ммоль, 1,00 эквив.) в ТГФ (10 мл) и воде (2 мл) добавляли Zn пыль (806,6 мг, 12,33 ммоль, 8,00 эквив.) и NH<sub>4</sub>Cl (659,9 мг, 12,33 ммоль, 8,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 3-(дифторметил)-2-фтор-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}анилина **42** (неочищенного, 420 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 295 [M + H]<sup>+</sup>.

### Синтез 5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-амина **49**



**Стадия 1:** К раствору LDA (21,3 мл, 42,73 ммоль, 2,0 М в толуоле) в ТГФ (60 мл) добавляли раствор 2-хлор-3-фтор-4-йодпиридина **43** (10,0 г, 38,84 ммоль) в ТГФ (20 мл). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при -78°C в течение 4 ч, добавляли йодметан (2,7 мл, 42,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C еще 1 ч. После дополнительного 1 ч реакцию гасили нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), нагревали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (2 × 80 мл). Органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в РЕ (0 - 3%, об./об.) с получением 2-хлор-3-фтор-5-йод-4-метилпиридина **44** (6,10 г, выход 57,8%) в виде желтого масла. ЖХ/МС ИЭР (*m/z*): 272/274 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К раствору 2-хлор-3-фтор-5-йод-4-метилпиридина **44** (2,50 г, 9,20 ммоль)

в NMP (10 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (1,80 мл, 13,81 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2 × 25 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 5%, об./об.) с получением 3-фтор-5-йод-*N*-(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амин **45** (1,40 г, выход 40,8%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (m/z): 373 [M+H]<sup>+</sup>.

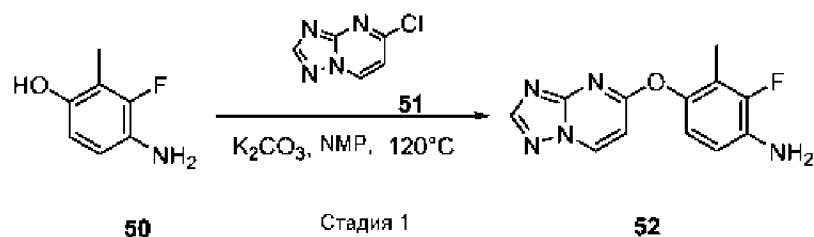
**Стадия 3:** К раствору 3-фтор-5-йод-*N*-(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амин **45** (650 мг, 1,74 ммоль) в TFA (10 мл) добавляли тиоанизол (10 мг, 0,087 ммоль). Затем полученную смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> дважды и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением остатка, остаток подщелачивали добавлением нас. водного раствора NaHCO<sub>3</sub> до pH ~ 8 и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 20 мл). Органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 10%, об./об.) с получением 3-фтор-5-йод-4-метилпиридин-2-амин **46** (410 мг, выход 93,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 253 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К раствору 3-фтор-5-йод-4-метилпиридин-2-амин **46** (410 мг, 1,62 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли гексан-2,5-дион (557 мг, 4,88 ммоль) и PTSA (14 мг, 0,081 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме* с получением остатка. Остаток разводили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 5%, об./об.) с получением 2-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-3-фтор-5-йод-4-метилпиридин **47** (440 мг, выход 81,9%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (m/z): 331 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5:** К раствору 2-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-3-фтор-5-йод-4-метилпиридина **47** (296 мг, 0,89 ммоль) в NMP (15 мл) добавляли [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ол (242 мг, 1,79 ммоль), CuCl (27 мг, 0,26 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (64 мг, 0,44 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (584 мг, 1,79 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> трижды и перемешивали при 120°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2 × 20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 30%, об./об.) с получением 7-((6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **48** (54 мг, выход 17,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 338 [M+H]<sup>+</sup>.

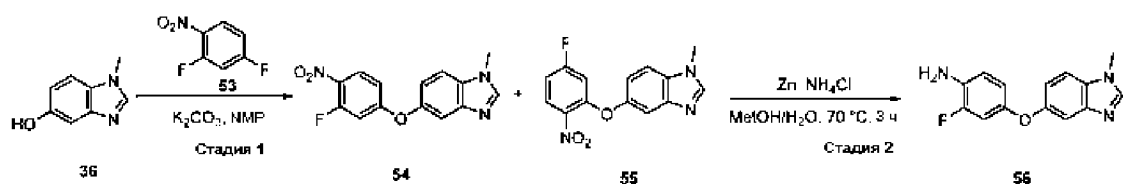
**Стадия 6:** К раствору 7-((6-(2,5-диметил-1*H*-пиррол-1-ил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил)окси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина **48** (54 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли конц. HCl (3 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *в вакууме* с получением остатка. Остаток подщелачивали добавлением нас. водного раствора NaHCO<sub>3</sub> до pH ~ 8 и экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 15 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2 × 15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с MeOH в ДХМ (0 - 7%, об./об.) с получением 5-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-амин **49** (38 мг, выход 91,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 260 [M+H]<sup>+</sup>.

**Синтез 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-илокси)-2-фтор-3-метиланилина **52****



**Стадия 1:** К перемешанному раствору 4-амино-3-фтор-2-метилфенола **50** (92 мг, 0,65 ммоль, синтезирован на основании методики, описанной в WO2010051373) и 5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина **51** (120 мг, 0,78 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (270 мг, 1,96 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нас. водным раствором  $NH_4Cl$  (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические фазы промывали нас. водным раствором  $NH_4Cl$  (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с MeOH/ДХМ (1/30, об./об.) с получением 4-((1,2,4)триазоло[1,5-*a*]пиримидин-5-илокси)-2-фтор-3-метиланилина **52** (111 мг, выход 65,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС ИЭР ( $m/z$ ): 260  $[M+H]^+$

### Синтез 2-фтор-4-[(1-метил-1,3-бензодиазол-5-ил)окси]анилина **56**

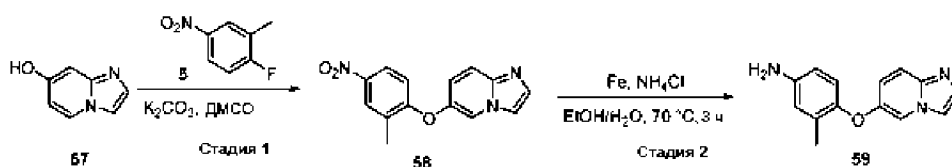


**Стадия 1:** Смесь 1-метил-1,3-бензодиазол-5-ола **36** (500 мг, 3,38 ммоль, 1 эквив.), 2,4-дифтор-1-нитробензола **53** (644,25 мг, 4,05 ммоль, 1,2 эквив.) и  $K_2CO_3$  (1,40 г, 10,14 ммоль, 3 эквив.) в NMP (6 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и затем фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc. Органический раствор дважды промывали водой и солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 10% MeOH в ДХМ) с получением смеси **54** и **55** (900 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,

$m/z$ ): 288 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Смесь 5-(3-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1,3-бензодиазола (980 мг, 3,41 ммоль, 1 эквив.), Zn (2,23 г, 34,12 ммоль, 10 эквив.) и NH<sub>4</sub>Cl (1,82 г, 34,12 ммоль, 10 эквив.) в MeOH (5 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub> и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 10% MeOH в ДХМ) с получением 2-фтор-4-[(1-метил-1,3-бензодиазол-5-ил)окси]анилина (470 мг, 53%) **56** в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 258 [M + H]<sup>+</sup>.

### Синтез 4-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина **59**

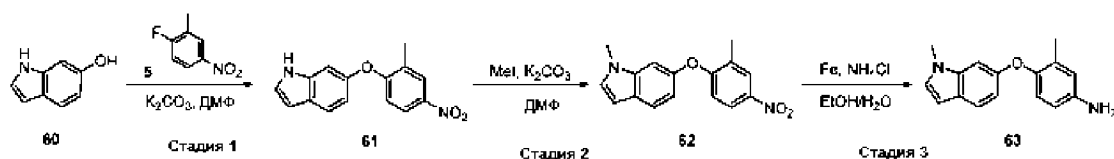


**Стадия 1:** К раствору имидазо[1,2-а]пиридин-7-ола **57** (300 мг, 2,24 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли 1-фтор-2-метил-4-нитробензол **5** (347 мг, 2,27 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (927 мг, 6,69 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc в PE (0 - 50%, об./об.) с получением 7-(2-метил-4-нитрофенокси)имидазо[1,2-а]пиридина **58** (380 мг, выход 63,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР ( $m/z$ ): 270 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К раствору 7-(2-метил-4-нитрофенокси)имидазо[1,2-а]пиридина **58** (380 мг, 1,41 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл) добавляли железный порошок (788 мг, 14,11 ммоль) и хлорид аммония (755 мг, 14,11 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 90%, об./об.) с получением 4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина **59** (180 мг, выход 53,30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 240 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-метил-4-((1-метил-1H-индол-6-ил)окси)анилина **63**



**Стадия 1:** К раствору 1H-индол-6-ола **60** (940 мг, 7,1 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли 1-фтор-2-метил-4-нитробензол **5** (1,0 г, 6,45 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,49 г, 10,76 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc в PE (0 - 50%, об./об.) с получением 6-(2-метил-4-нитрофенокси)-1H-индола **61** (1,00 г, 57,8%) в виде желтой камеди. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 269 [M+H]<sup>+</sup>.

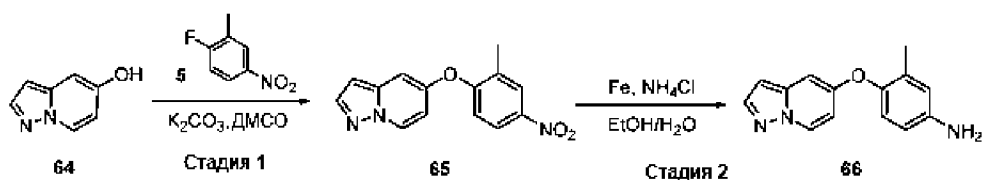
**Стадия 2:** К раствору 6-(2-метил-4-нитрофенокси)-1H-индола **61** (686 мг, 2,56 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (707 мг, 5,10 ммоль) и йодметан (545 мг, 3,84 ммоль) последовательно. Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc в PE (0 - 50%, об./об.) с получением 1-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-1H-индола **62** (650 мг, выход 90,0%) в виде желтой



камеди. ЖХМС ИЭР (m/z): 283 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** К раствору 1-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-1*H*-индола **62** (200 мг, 0,71 ммоль) в EtOH (8 мл) и воде (3 мл) добавляли железный порошок (198 мг, 3,54 ммоль) и хлорид аммония (379 мг, 7,08 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 90%, об./об.) с получением 3-метил-4-((1-метил-1*H*-индол-6-ил)окси)анилина **63** (135 мг, выход 75,5%) в виде светло-желтой камеди. ЖХМС ИЭР (m/z): 253 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 3-метил-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илокси)анилина **66**

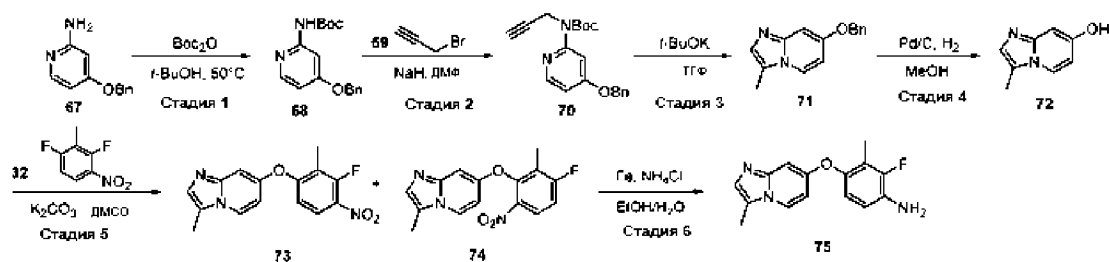


**Стадия 1:** К раствору пиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ола **64** (150 мг, 1,12 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли 1-фтор-2-метил-4-нитробензол **5** (173 мг, 1,12 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (464 мг, 3,36 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с EtOAc в PE (0 - 50%, об./об.) с получением 5-(2-метил-4-нитрофенокси)пиразоло[1,5-*a*]пиридина **65** (250 мг, выход 83,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 270 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К раствору 5-(2-метил-4-нитрофенокси)пиразоло[1,5-*a*]пиридина **65** (250 мг, 0,93 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл) добавляли железный порошок (518 мг, 9,28 ммоль) и хлорид аммония (496 мг, 9,28 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного

продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 90%, об./об.) с получением 3-метил-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-илокси)анилина **66** (200 мг, выход 90,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 240 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез 2-фтор-3-метил-4-((3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ил)окси)анилина **75**



**Стадия 1:** К раствору 4-(бензилокси)пиридин-2-амина **67** (5,00 г, 0,025 моль) в *t*-BuOH (75 мл) по каплям добавляли Woc<sub>2</sub>O (6,00 г, 0,027 ммоль) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 50%, об./об.) с получением *трет*-бутил(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)карбамата **68** (6,63 г, выход 88,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 301 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанному раствору *трет*-бутил(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)карбамата **68** (6,50 г, 21,6 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляли NaN (1,30 г, 32,5 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч по каплям добавляли раствор 3-бромпроп-1-ина **69** (2,78 мл, 32,5 моль) в ДМФ (15 мл). Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 50%, об./об.) с получением *трет*-бутил(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(проп-2-ин-1-ил)карбамата **70** (6,08 г, выход 83,1%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (*m/z*): 339 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** К раствору *трет-бутил*(4-(бензилокси)пиридин-2-ил)(проп-2-ин-1-ил)карбамата **70** (6,07 г, 17,96 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли раствор *t*-BuOK (2,42 г, 21,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили нас. водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 60 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали *в вакууме* с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в РЕ (0 - 60%, об./об.) с получением 7-(бензилокси)-3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина **71** (3,34 г, выход 78,2%) в виде желтого твердого вещества.

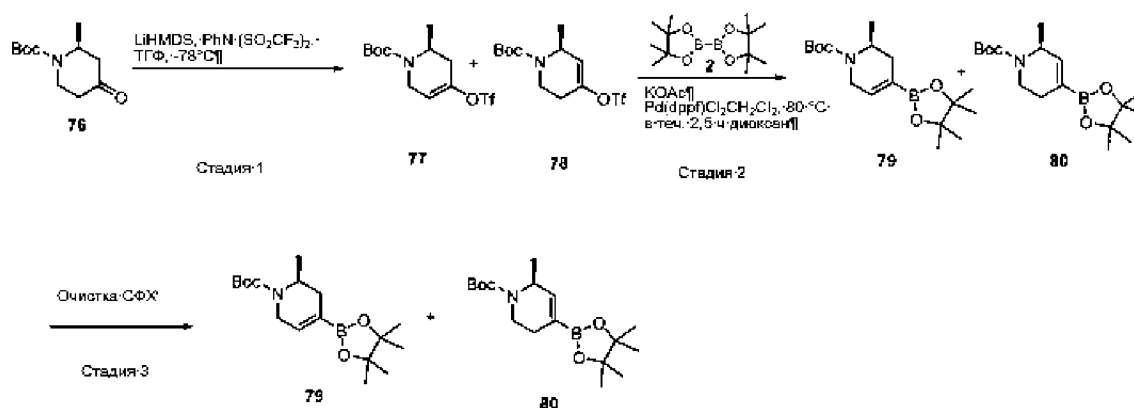
ЖХМС ИЭР (m/z): 239 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К раствору 7-(бензилокси)-3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина **71** (3,34 г, 14,05 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (1,67 г, 10% *масс.*). Затем полученную смесь дегазировали H<sub>2</sub> три раза и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением 3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ола **72** (1,44 г, выход 69,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 149 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5:** К перемешанной смеси K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,04 г, 29,25 ммоль) в ДМСО (30 мл) по каплям добавляли раствор 3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ола **72** (1,44 г, 9,75 ммоль) и 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола **32** (2,02 г, 11,70 ммоль) в ДМСО (5 мл) при комнатной температуре. Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 60 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением смеси 7-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина **73** и 7-(3-фтор-2-метил-6-нитрофенокси)-3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина **74** (1,30 г, неочищенного) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали сразу на следующей стадии без любой дополнительной очистки. ЖХМС ИЭР (m/z): 302 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:** К раствору 7-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина и 7-(3-фтор-2-метил-6-нитрофенокси)-3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (1,30 г, неочищенного) в EtOH (15 мл) и воде (3 мл) добавляли железный порошок (1,21 г, 21,59 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (2,31 г, 43,18 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с EtOAc в PE (0 - 70%, об./об.) с получением 2-фтор-3-метил-4-((3-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ил)окси)анилина **75** (134 мг, выход 5,1% за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 272 [M+H]<sup>+</sup>.

### Синтез трет-бутил(S)-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **80**



Синтез проводили на основе методик из WO2019163865. **Стадия 1:** К перемешанному раствору трет-бутил(S)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата **76** (50,00 г, 234,7 ммоль, 1,00 эквив.) в ТГФ (500 мл) при -78°C добавляли по каплям LiHMDS (1 М в ТГФ, 305 мл, 305 ммоль, 1,3 эквив.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -60°C в течение 1,5 ч. К ней при -78°C добавляли по каплям раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-трифторметансульфонилметансульфонамида (100,56 г, 281,6 ммоль, 1,2 эквив.) в ТГФ (400 мл). Полученную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали еще 2,5 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Объединенные органические слои промывали водой 3 раза, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 20:1) с получением смеси

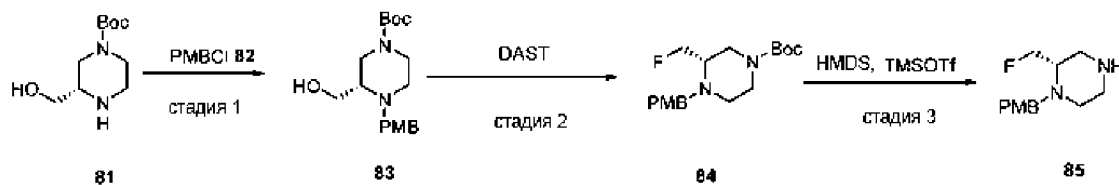
изомеров трет-бутил(S)-2-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**77** и **78**) (62,5 г, 77%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (m/z): 346 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанной смеси трет-бутил(S)-2-метил-4-((трифторметансульфонилокси)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата **77** и **78** (62,4 г, 180,8 ммоль, 1,00 эквив.) и бис(пинаколято)дибора (55,1 г, 217,0 ммоль, 1,2 эквив.) в 1,4-диоксане при температуре окружающей среды добавляли KOAc (35,4 г, 361,6 ммоль, 2 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22,1 г, 27,1 ммоль, 0,15 эквив.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в ДХМ. Органический раствор промывали водой 3 раза, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc = 20:1) с получением смеси изомеров трет-бутил(S)-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (**79** и **80**) (67,1 г, >100%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (m/z): 324 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** Смесь **79** и **80** очищали в условиях СФХ с использованием Water Thar 80 препаративной СФХ (ChiralPaK C-IG, 250x21,2 мм вн. диам., 5 мкм, подвижная фаза А для CO<sub>2</sub> и В для MeOH, градиент В: 20%, скорость потока 40 мл/мин, избыточное давление 100 бар, температура колонки 35°C, время цикла 4 мин, время элюирования 3 ч).

**Соединение 79:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6,39 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 4,08 (дт, J = 20,2, 3,4 Гц, 1H), 3,54 (д, J = 19,8 Гц, 1H), 2,31 – 2,16 (м, 1H), 1,97 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,20 (с, 12H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 2,16 мин; ИЭР (m/z): 324 [M+H]<sup>+</sup>.

**Соединение 80:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6,33 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,14 – 1,88 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,20 (с, 12H), 1,12 (д, J = 6,6 Гц, 3H). ЖХМС ИЭР (m/z): 324 [M+H]<sup>+</sup>. ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 2,18 мин; ИЭР (m/z): 324 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтез (2S)-2-(фторметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазина **85**

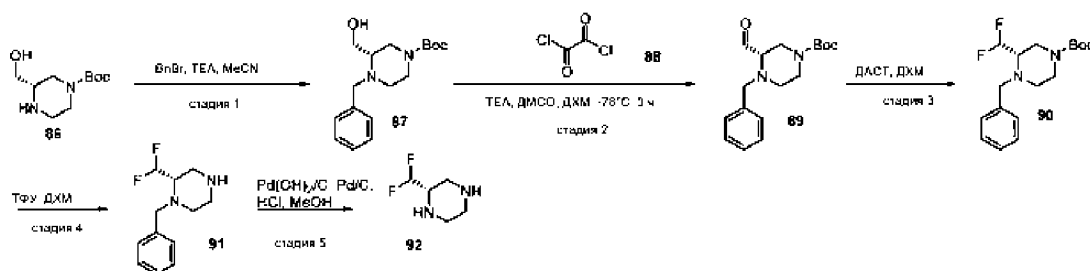
**Стадия 1:** К перемешанному раствору трет-бутил(3S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата **81** (3,00 г, 13,87 ммоль, 1,00 эквив.) в ацетонитриле (30,0 мл) при температуре окружающей среды добавляли PMBCl **82** (2,60 г, 16,64 ммоль, 1,20 эквив.) и TEA (4,21 г, 41,61 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил(3S)-3-(гидроксиметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата **83** (3,1 г, 63%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, *m/z*): 337 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанному раствору трет-бутил(3S)-3-(гидроксиметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата **83** (2,00 г, 5,94 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (20,0 мл) добавляли по каплям раствор DAST (2,87 г, 17,83 ммоль, 3,00 эквив.) в ДХМ (10,0 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 ч и затем гасили при 0°C с помощью воды/льда и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил(3S)-3-(фторметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата **84** (1,5 г, 67%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР, *m/z*): 339 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** К перемешанному раствору трет-бутил(3S)-3-(фторметил)-4-[(4-метоксифенил)метил]пиперазин-1-карбоксилата **84** (200 мг, 0,591 ммоль, 1 эквив.) в EtOAc (5,0 мл) при 0°C добавляли HMDS (476,9 мг, 2,95 ммоль, 5,00 эквив.) и TMSOTf (525,3 мг, 2,36 ммоль, 4,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза.

Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением (2S)-2-(фторметил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперазина **85** (неочищенного, 155 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 239  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Синтез (S)-2-(дифторметил)пиперазина **92**



**Стадия 1:** Смесь трет-бутил(S)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата **86** (800,0 мг, 3,70 ммоль, 1,00 эквив.), бензилбромида (1,26 г, 7,40 ммоль, 2,00 эквив.) и ТЕА (747,4 мг, 7,40 ммоль, 2,00 эквив.) в ацетонитриле (20,00 мл) перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил(S)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата **87** (510,0 мг, 45%) в виде желтого масла. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 307  $(\text{M} + \text{H})^+$ .

**Стадия 2:** К перемешанному раствору оксалилхлорида **88** (621,3 мг, 4,896 ммоль, 3,00 эквив.) в ДХМ (10,00 мл) добавляли ДМСО (509,9 мг, 6,53 ммоль, 4,00 эквив.) по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч и к ней добавляли трет-бутил(S)-4-бензил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат **87** (500,0 мг, 1,63 ммоль, 1,00 эквив.) и ТЕА (495,3 мг, 4,89 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды еще 1 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил(S)-4-бензил-3-формилпиперазин-1-карбоксилата **89** (неочищенного, 450,0 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 305  $(\text{M} + \text{H})^+$ .

**Стадия 3:** К перемешанному раствору трет-бутил(S)-4-бензил-3-формилпиперазин-1-

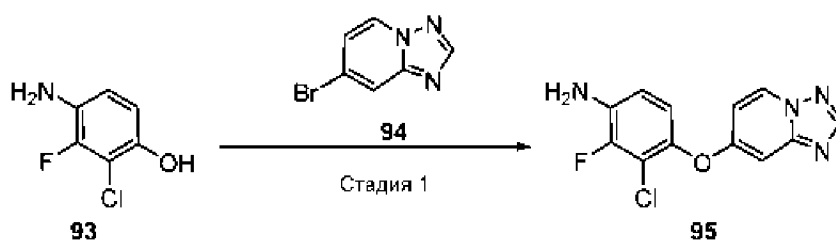
карбоксилата **89** (350,0 мг, 1,15 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (5,00 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли DAST (463,3 мг, 2,87 ммоль, 2,50 эквив.) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем гасили раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  3 раза. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на  $\text{C}_{18}$  силикагеле (5-85% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )) с получением трет-бутил(S)-4-бензил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата **90** (210,0 мг, 56%) в виде желтого масла. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 327 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К перемешанному раствору трет-бутил(S)-4-бензил-3-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата **90** (200,0 мг, 0,61 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (8,00 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли TFA (695,4 мг, 6,10 ммоль, 10,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме с получением (S)-1-бензил-2-(дифторметил)пиперазина трифторацетата **91** (неочищенного, 150,0 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 227 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

**Стадия 5:** Смесь (S)-1-бензил-2-(дифторметил)пиперазинтрифторацетата **91** (150,0 мг, 0,44 ммоль, 1,00 эквив.),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (15,0 мг, 10% масса/масса),  $\text{Pd}/\text{C}$  (влажного, 10%, 15,0 мг, 10% масса/масса) и  $\text{HCl}$  (0,60 мл, 19,81 ммоль, 148,94 эквив.) в  $\text{MeOH}$  (5,00 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением (S)-2-(дифторметил)пиперазина гидрохлорида **92** (неочищенного, 80,0 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 137 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

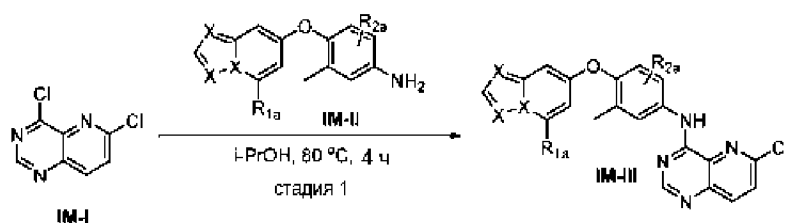
**Синтез 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилина **95****





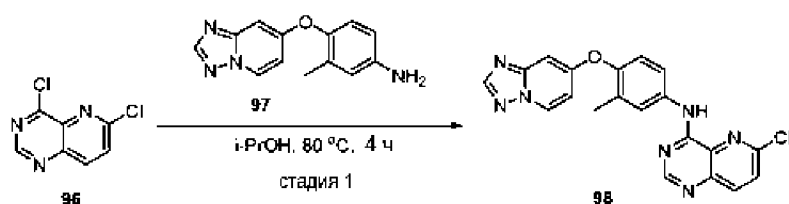
**Стадия 1:** Смесь 4-амино-2-хлор-3-фторфенола **93** (1,0 г, 6,21 ммоль, 1,00 эквив.), 7-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **94** (1,8 г, 9,32 ммоль, 1,50 эквив.) и  $K_2CO_3$  (1,7 г, 12,42 ммоль, 2,00 эквив.) в NMP (10,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере  $N_2$  и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли  $H_2O$  и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилина **95** (950,0 мг, 55%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 279, 281  $[M + H]^+$ .

### Общий способ синтеза для промежуточного соединения **IM-III**



**Стадия 1:** Смесь 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина **IM-I** (1,00 эквив.) и промежуточного соединения **IM-II** (1,00 эквив.) в *i*-PrOH (4,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч и затем концентрировали в вакууме до промежуточного соединения **IM-III** (неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

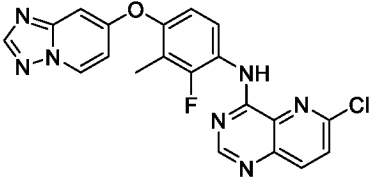
**Синтез** N-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **98**

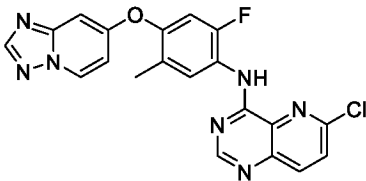
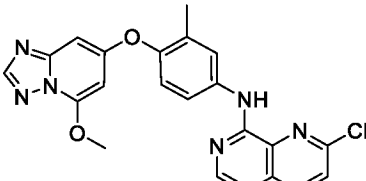
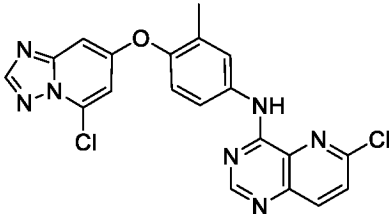
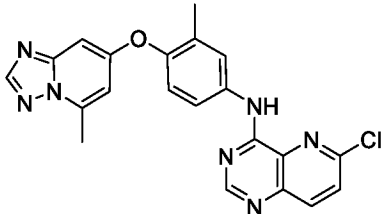


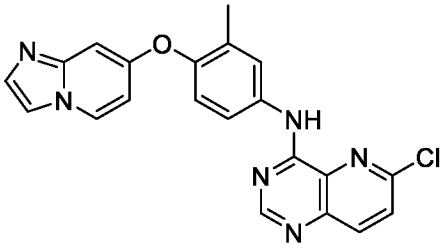
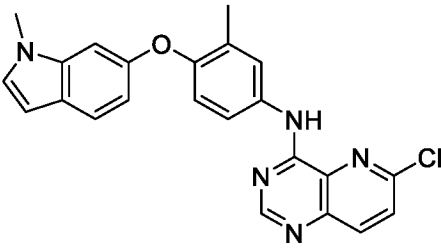
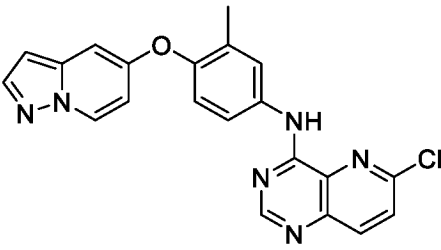
**Стадия 1:** Смесь 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина **96** (200,00 мг, 1,00 ммоль, 1,00 эквив.) и 4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина **97** (240,24 мг, 1,00 ммоль, 1,00 эквив.) в *i*-PrOH (4,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч и затем концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **98** (неочищенного, 300,00 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 404, 406 [M + H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 2**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

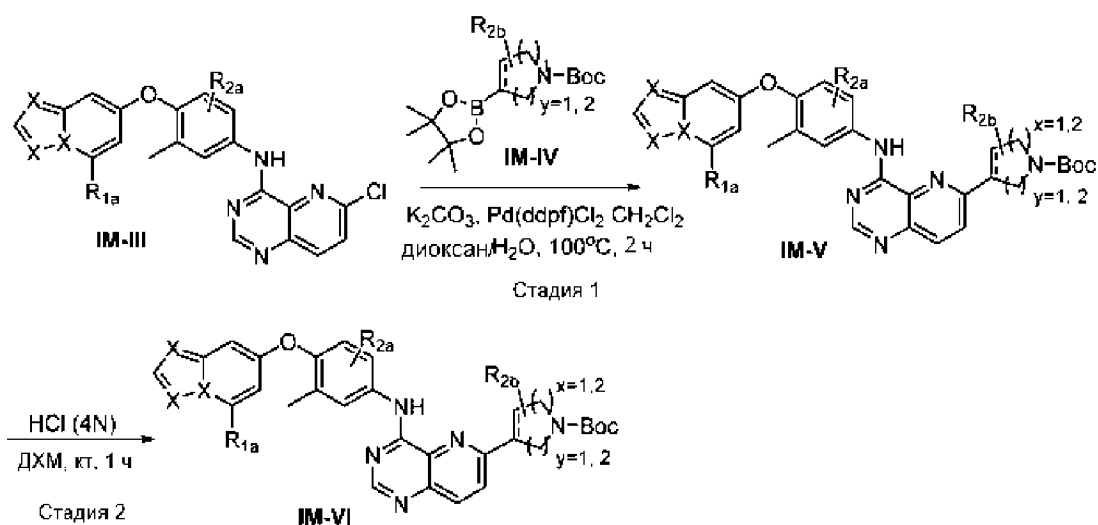
**Таблица 2:** Промежуточные соединения

№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
99	 <p style="text-align: center;">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	422 [M + H] <sup>+</sup>

100	 <p>N-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	422 [M + H] <sup>+</sup>
101	 <p>6-хлор-N-(4-(5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	434 [M+H] <sup>+</sup>
102	 <p>6-хлор-N-(4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	438 [M+H] <sup>+</sup>
103	 <p>6-хлор-N-[3-метил-4-({5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил}окси)фенил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	418 [M+H] <sup>+</sup>

104	 <p>6-хлор-N-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	403 [M+H] <sup>+</sup>
105	 <p>6-хлор-N-(3-метил-4-((1-метил-3а,7а-дигидро-1Н-индол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	418 [M+H] <sup>+</sup>
106	 <p>6-хлор-N-(3-метил-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илокси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин</p>	403 [M+H] <sup>+</sup>

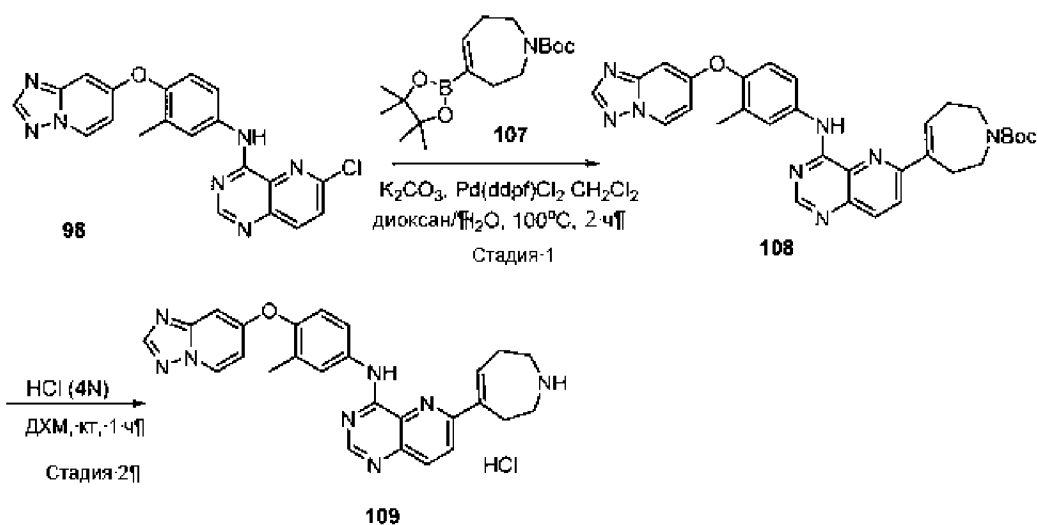
**Способ А: Общий способ для промежуточного соединения IM-VI**



**Стадия 1:** Смесь N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **IM-III** (1,00 эквив.), сложного эфира бороновой кислоты **IM-IV** (1,20 эквив.),  $K_2CO_3$  (3,00 эквив.) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0,10 эквив.) в диоксане и  $H_2O$  перемешивали при  $100^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  до завершения реакции и затем гасили соевым раствором и экстрагировали с помощью  $EtOAc$  3 раза. Органические слои объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20%  $MeOH$  в ДХМ) с получением промежуточного соединения **IM-V**.

**Стадия 2:** Смесь промежуточного соединения **IM-V** (1,00 эквив.) и  $HCl$  (4 н в 1,4-диоксане, 1,00 мл) в ДХМ (4,00 мл) перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-VI** (неочищенного) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Синтез** N-(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)-6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **109**



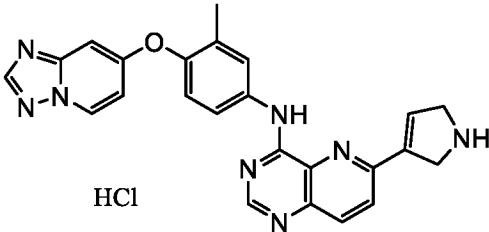
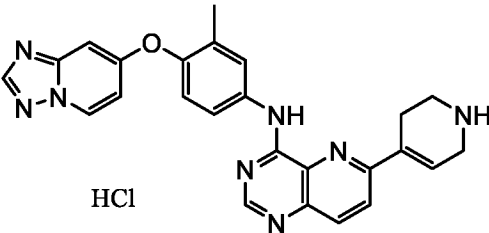
**Стадия 1:** К перемешанной смеси 6-хлор-N-(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **98** (300,00 мг, 0,74 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилата **107** (288,16 мг, 0,89 ммоль, 1,20 эквив.) и  $K_2CO_3$  (308,01 мг, 2,23 ммоль, 3,00 эквив.) в диоксане (15,00 мл) и  $H_2O$  (3,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (60,52 мг, 0,07 ммоль, 0,10 эквив.) в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь перемешивали при  $100^\circ C$  в течение 2 ч и затем разбавляли  $H_2O$  и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 с силикагелем (5-95% ацетонитрила в  $H_2O$  (с содержанием 0,05%  $NH_4HCO_3$ )) с получением трет-бутил-4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилата **108** (100 мг, 24%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 565  $[M + H]^+$ .

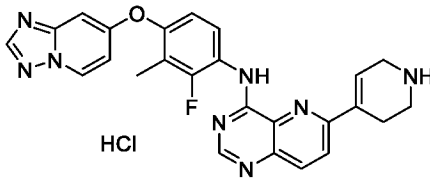
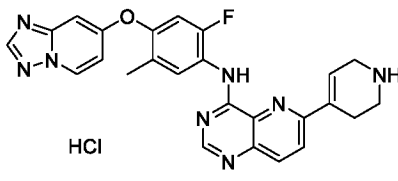
**Стадия 2:** К перемешанной смеси трет-бутил-4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилата **108** (100,00 мг, 0,18 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (4,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли HCl (4 н в 1,4-диоксане, 1,00 мл, 4,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с получением N-(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)-6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина

гидрохлорида **109** (неочищенного, 110 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 465  $[M + H]^+$ .

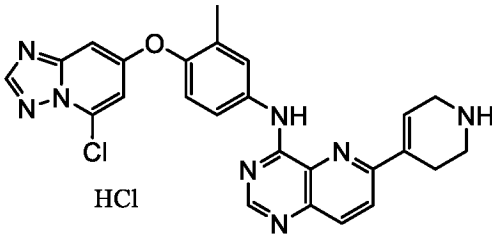
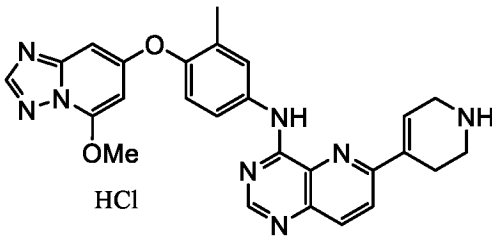
Промежуточные соединения в **таблице 3** получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

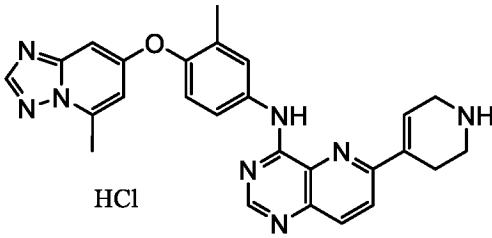
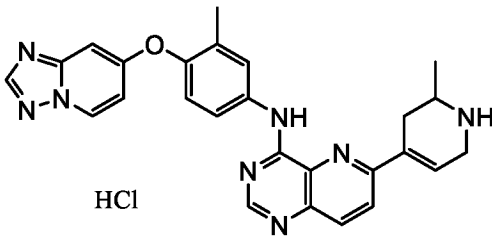
**Таблица 3:** Промежуточные соединения

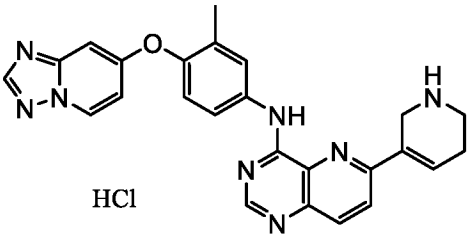
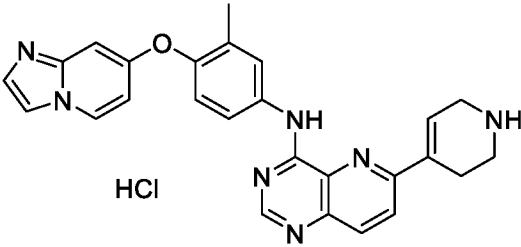
№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, $m/z$ ]
110	 <p>HCl</p> <p>6-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	437 $[M + H]^+$
111	 <p>HCl</p> <p>N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	451 $[M+H]^+$

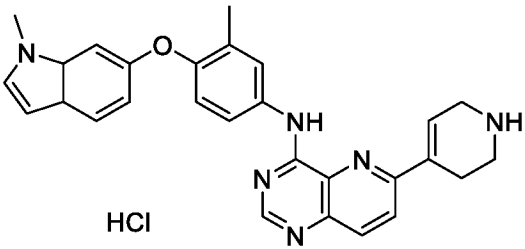
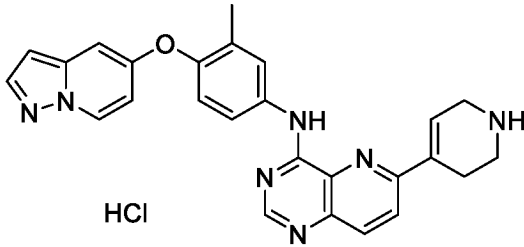
№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
112	 <p data-bbox="587 689 1126 949">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	469 [M+H] <sup>+</sup>
113	 <p data-bbox="587 1209 1126 1469">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	469 [M+H] <sup>+</sup>

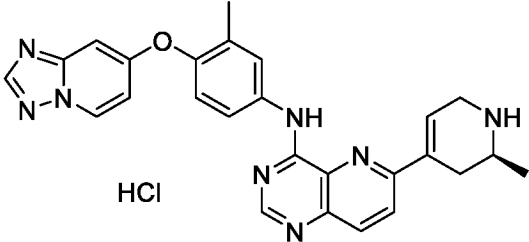
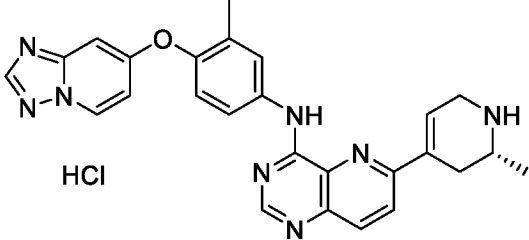


№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, $m/z$ ]
114	 <p data-bbox="592 808 1123 1066">N-(4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	485 [M+H] <sup>+</sup>
115	 <p data-bbox="584 1458 1131 1715">N-(4-(5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	481 [M+H] <sup>+</sup>

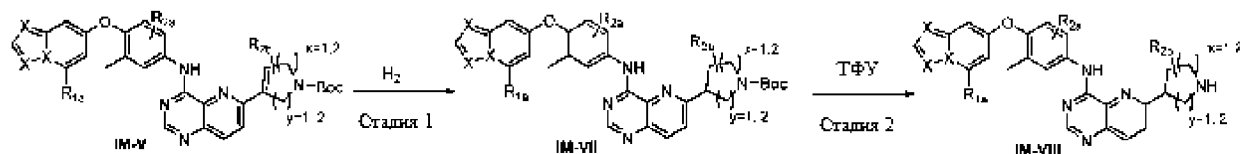
№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, $m/z$ ]
116	 <p data-bbox="600 813 1115 1070"><i>N</i>-[3-метил-4-({5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-ил}окси)фенил]-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	465 [M+H] <sup>+</sup>
117	 <p data-bbox="592 1462 1126 1720"><i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	465 [M+H] <sup>+</sup>

№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
118	 <p data-bbox="587 813 1126 1014">N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	451 [M+H] <sup>+</sup>
119	 <p data-bbox="598 1350 1117 1552">N-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	450 [M+H] <sup>+</sup>

№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
120	 <p style="text-align: center;">HCl</p> <p>N-(3-метил-4-((1-метил-3а,7а-дигидро-1Н-индол-6-ил)окси)фенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	465 [M+H] <sup>+</sup>
121	 <p style="text-align: center;">HCl</p> <p>N-(3-метил-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илокси)фенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	450 [M+H] <sup>+</sup>

№ промежуточного соединения	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
122	 <p data-bbox="707 645 751 674">HCl</p> <p data-bbox="587 757 1129 1010">(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	465 [M+H] <sup>+</sup>
123	 <p data-bbox="651 1227 695 1256">HCl</p> <p data-bbox="587 1346 1129 1599">(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(6-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	465 [M+H] <sup>+</sup>

### Способ В: Общий способ для промежуточного соединения IM-VIII

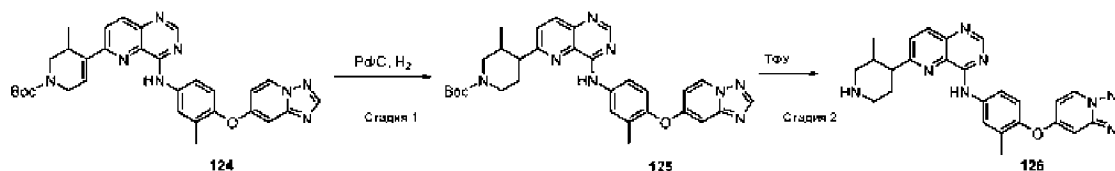


**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-V** (1,00 эквив.) и Pd/C (влажный, 10%, 0,2 эквив.) в MeOH перемешивали при температуре окружающей среды до завершения

реакции в атмосфере  $H_2$  и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-VII** (неочищенного) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К перемешанной смеси промежуточного соединения **IM-VII** (1,00 эквив.) в ДХМ при температуре окружающей среды добавляли TFA. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-VIII** (неочищенного) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Синтез** **трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата 126**

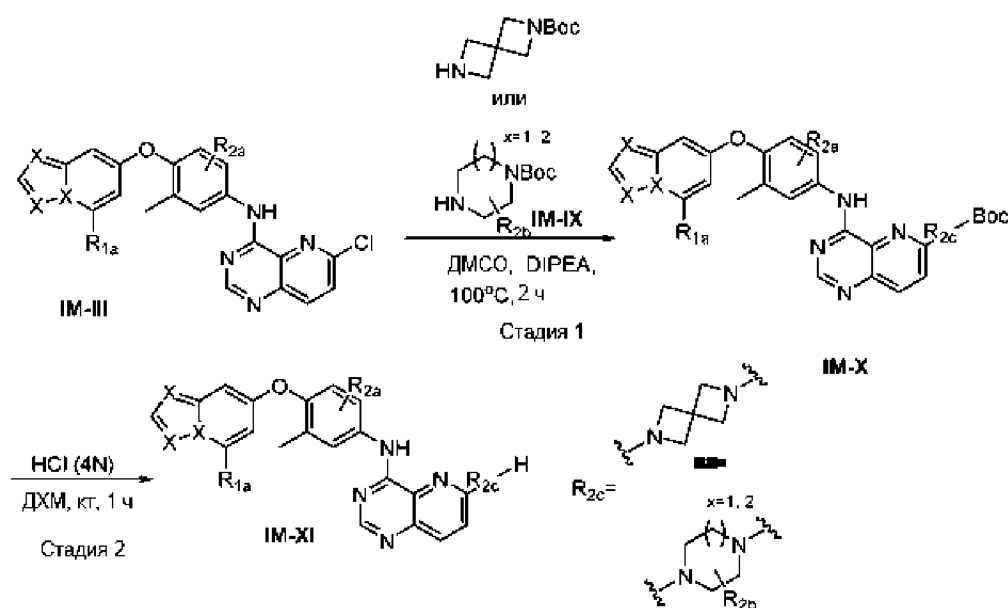


**Стадия 1:** Смесь 3-метил-4-{4-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил}-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата **124** (150,0 мг, 0,27 ммоль, 1,00 эквив.) и Pd/C (влажный, 10%, 30,0 мг) в MeOH (5,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 96 ч в атмосфере  $H_2$  и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата **125** (неочищенного, 190,5 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 567  $[M + H]^+$ .

**Стадия 2:** К перемешанной смеси (2R)-2-метил-4-{4-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил}пиперазин-1-карбоксилата **125** (150,0 мг, 0,27 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (2,0 мл) при температуре

окружающей среды добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина трифторацетата **126** (неочищенного, 40,0 мг) в виде коричневого масла, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 467  $[M + H]^+$ .

### Способ С: Общий способ для промежуточного соединения IM-XI

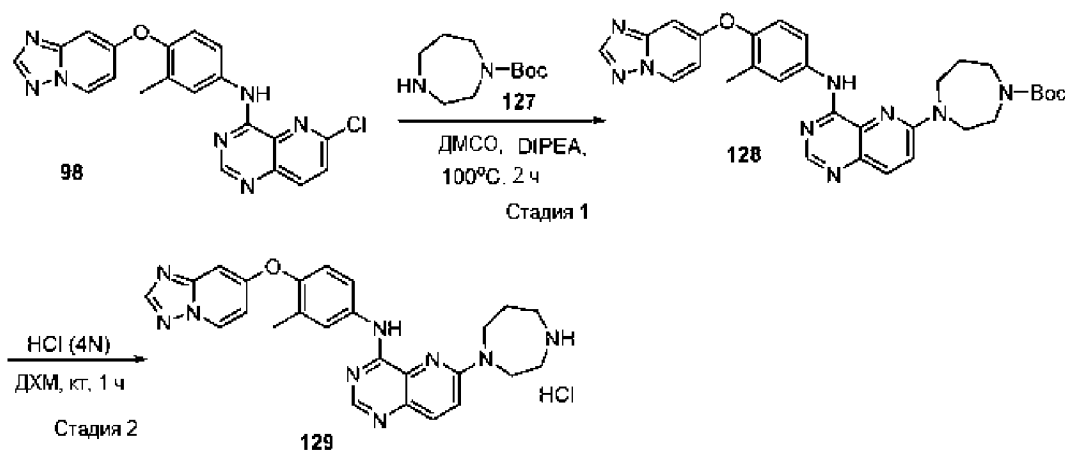


**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-III** (1,00 эквив.), N-Вос защищенного промежуточного соединения **IM-IX** (2,00 эквив.) и TEA (3,00 эквив.) в ДМСО перемешивали при 100°C в течение 2 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-95% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением промежуточного соединения **IM-X**.

**Стадия 2:** Смесь промежуточного соединения **IM-X** (1,00 эквив.) и HCl (4 н в 1,4-диоксане) в ДХМ (4,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-XI** (неочищенного) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей

стадии без дополнительной очистки.

### Синтез N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин 52



**Стадия 1:** Смесь N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин **98** (250,0 мг, 0,62 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата **127** (248,1 мг, 1,24 ммоль, 2,00 эквив.) и TEA (187,9 мг, 1,86 ммоль, 3,00 эквив.) в ДМСО (7,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-95% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата **128** (100,0 мг, 28%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 568 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Смесь трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата **128** (130,0 мг, 0,23 ммоль, 1,00 эквив.) и HCl (4 н в 1,4-диоксане, 4,0 мл) в ДХМ (4,0 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,4-дiazепан-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида **129** (неочищенного, 160,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без

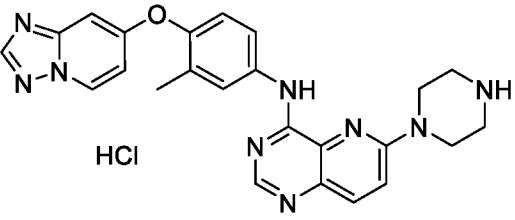
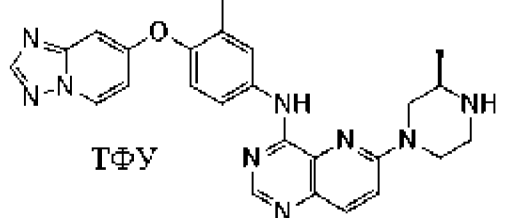


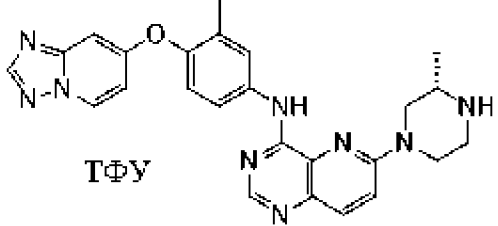
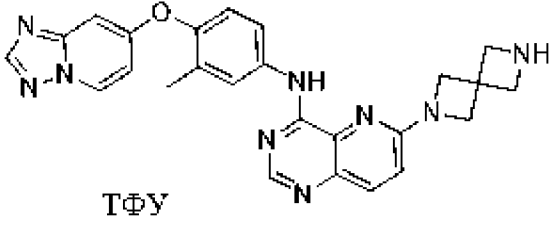
дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 468  $[M + H]^+$ .

Альтернативно, TFA в ДХМ (1/1) может быть использована для удаления защитной группы Boc вместо HCl (4 н в 1,4-диоксане). После завершения реакции реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением требуемого промежуточного соединения в виде соли TFA.

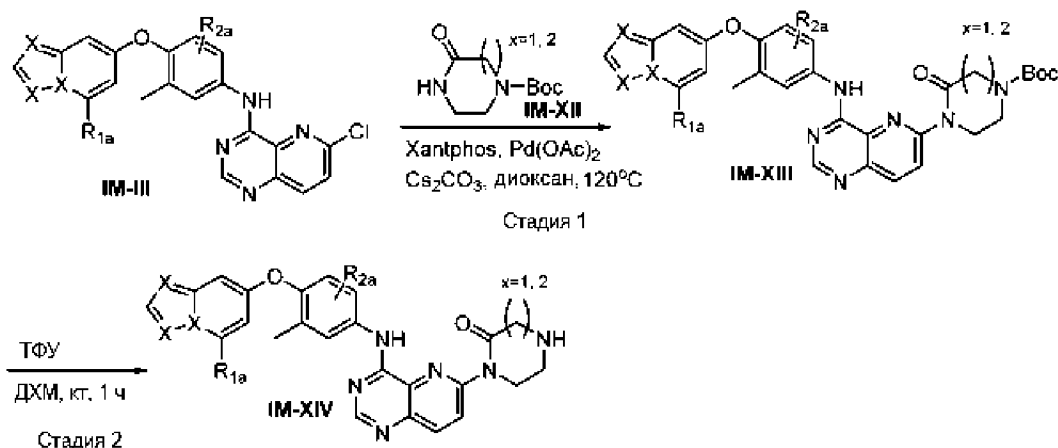
Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 4**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 4:** Промежуточные соединения

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, $m/z$ ]
130	 <p>HCl</p> <p>N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	454 $[M + H]^+$
131	 <p>ТФУ</p> <p>N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридо[3,2-</p>	468 $[M + H]^+$

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	d]пиримидин-4-амина трифторацетат	
132	 <p data-bbox="555 757 1054 965">N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	468 [M + H] <sup>+</sup>
133	 <p data-bbox="528 1361 1082 1615">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина 2,2,2-трифторацетат</p>	466 [M + H] <sup>+</sup>

**Способ D: Общий способ для промежуточного соединения IM-XIV**

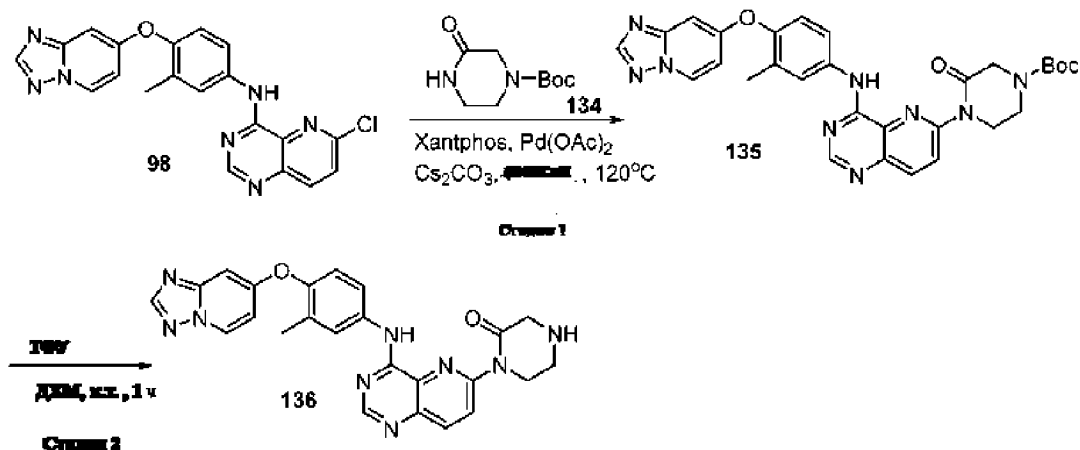


**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-III** (1,00 эквив.), трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата **IM-XII** (1,20 эквив.), Xantphos (143,28 мг, 0,25 ммоль, 0,20 эквив.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 эквив.) в диоксане перемешивали при 120°C в атмосфере N<sub>2</sub> до завершения реакции и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-XIII** (неочищенного) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 2:** К перемешанной смеси промежуточного соединения **IM-XIII** (1,00 эквив.) в ДХМ при температуре окружающей среды добавляли TFA. Полученную смесь перемешивали при этой температуре до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-XIV** (неочищенного) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

## Синтез

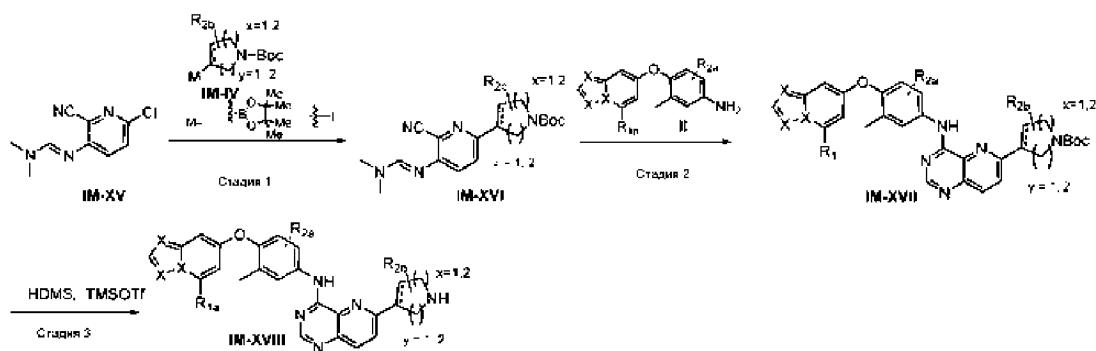
**1-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперазин-2-она 136**



**Стадия 1:** Смесь 6-хлор-N-(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **98** (500,00 мг, 1,24 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата **134** (297,51 мг, 1,49 ммоль, 1,20 эквив.), Xantphos (143,28 мг, 0,25 ммоль, 0,20 эквив.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (27,80 мг, 0,12 ммоль, 0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,21 г, 3,71 ммоль, 3,00 эквив.) в диоксане (8,00 мл) перемешивали при 120°C в течение 6 ч в атмосфере N<sub>2</sub> и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата **135** (неочищенного, 600 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 568 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанной смеси трет-бутил-4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата **135** (600,00 мг, 1,06 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (6,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли TFA (6 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме с получением 1-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]пиперазин-2-она трифторацетата **136** (неочищенного, 120 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 468 [M + H]<sup>+</sup>.

**Способ Е: Общий способ для промежуточного соединения IM-XVIII**

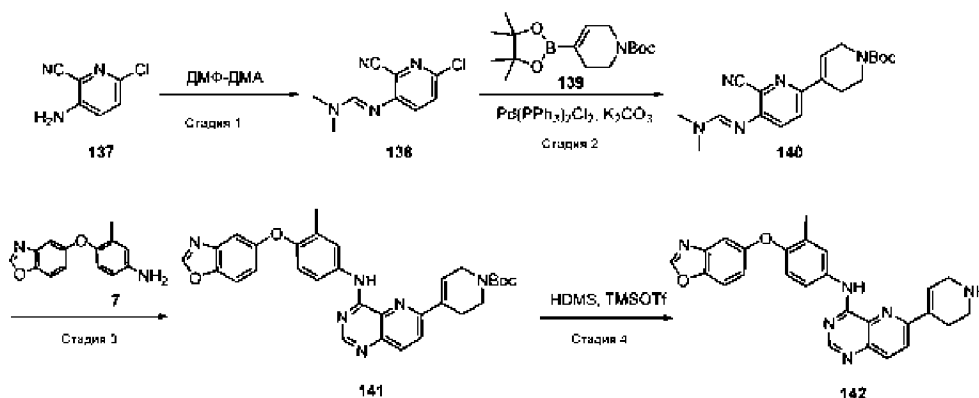


**Стадия 1:** Смесь (*E*)-*N'*-(6-хлор-2-цианопиридин-3-ил)-*N,N*-диметилформимидаида **IM-XV** (1,00 эквив.), сложного эфира бороновой кислоты **IM-IV** (1,50 эквив.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,10 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 эквив.) в DME / H<sub>2</sub>O / EtOH (2 / 2 / 1) перемешивали при 95°C в атмосфере N<sub>2</sub> до завершения реакции. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) с получением необходимого промежуточного соединения **IM-XVI**.

**Стадия 2:** Смесь анилин **IM-II** (1,00 эквив.) и промежуточного соединения **IM-XVI** (1,10 эквив.) в AcOH перемешивали при 80°C до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 с силикагелем (5-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением необходимого промежуточного соединения **IM-XVII**.

**Стадия 3:** К перемешанной смеси промежуточного соединения **IM-XVII** (1,00 эквив.) и HMDS (2,50 эквив.) в EtOAc при температуре окружающей среды добавляли TMSOTf (2,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре до завершения реакции и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-XVIII**, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Синтез *N*-(4-(бензо[*d*]оксазол-5-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина 65**



**Стадия 1:** Смесь 3-амино-6-хлорпиридонитрила **137** (750,0 мг, 4,90 ммоль, 1,00 эквив.) и ДМФ-DMA (1,75 г, 14,70 ммоль, 3,00 эквив.) в толуоле (15,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь концентрировали в вакууме с получением (E)-N'-((6-хлор-2-цианопиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамида **138** (неочищенного, 950,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 209, 211 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Смесь (E)-N'-((6-хлор-2-цианопиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамида **138** (950,0 мг, 4,56 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **139** (2,12 г, 6,85 ммоль, 1,50 эквив.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320,0 мг, 0,45 ммоль, 0,10 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,88 г, 13,68 ммоль, 3,00 эквив.) в DME (10,00 мл), H<sub>2</sub>O (10,00 мл) и EtOH (5,00 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил(E)-6-циано-5-(((диметиламино)метил)амино)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата **140** (810,0 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,03 (д, *J* = 3,2 Гц, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,54-2,51 (м, 2H), 1,42 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 356 [M+H]<sup>+</sup>.

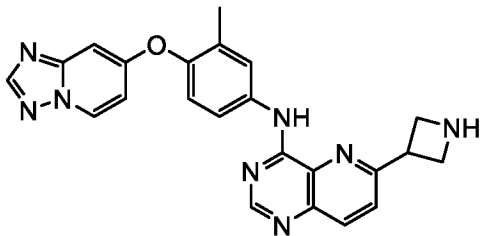
**Стадия 3:** Смесь 4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метиланилина **7** (210,0 мг, 0,87 ммоль, 1,00 эквив.) и трет-бутил(E)-6-циано-5-(((диметиламино)метил)амино)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата **140** (341,0 мг, 0,96 ммоль, 1,10 эквив.) в

AcOH (6,00 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением трет-бутил-4-(4-((4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **141** (140,0 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 551 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К перемешанной смеси трет-бутил-4-(4-((4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **141** (140,0 мг, 0,25 ммоль, 1,00 эквив.) и HMDS (102,5 мг, 0,64 ммоль, 2,50 эквив.) в EtOAc (5,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли TMSOTf (111,0 мг, 0,50 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением N-(4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина **142** (неочищенного, 120,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 451 [M + H]<sup>+</sup>.

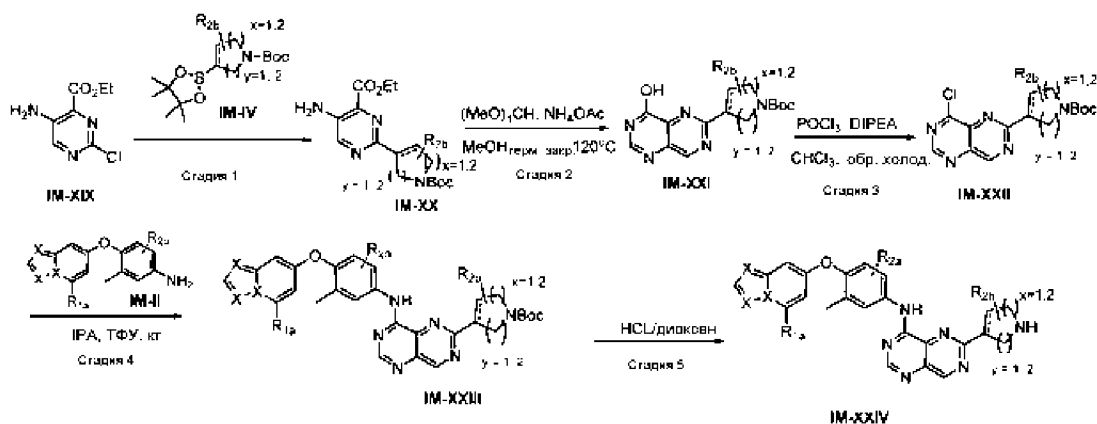
Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 5**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 5:** Промежуточные соединения

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
143	 <p data-bbox="539 2022 1075 2056">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-</p>	425 [M + H] <sup>+</sup>

	илокси)-3-метилфенил)-6-(азетидин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	
--	----------------------------------------------------------------------	--

### Способ F: Общий способ для промежуточного соединения IM-XXIV



**Стадия 1:** Смесь этил-5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксилата **IM-XIX** (1,0 эквив.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,001-0,01 эквив.), сложного эфира бороновой кислоты **IM-IV** (1,5 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 эквив.) в диоксане и H<sub>2</sub>O заполняли N<sub>2</sub> дважды. Затем эту смесь перемешивали при 100°C всю ночь. Смесь разбавляли дихлорметаном, затем промывали водой и солевым раствором. Органический экстракт затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (например, 20% EtOAc/гексаны) с получением промежуточного соединения **IM-XX**.

**Стадия 2:** Смесь промежуточного соединения **IM-XX** (1,0 эквив.), триметоксиметана (2,97 эквив.), ацетата аммония (2,97 эквив.) в MeOH заполняли N<sub>2</sub> дважды и закупоривали пробирку. Затем эту смесь перемешивали при 120°C до завершения реакции. Смесь охлаждали и разбавляли дихлорметаном. Затем эту смесь промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (например, EA/PE = 0 - 50%) с получением промежуточного соединения **IM-XXI**.

**Стадия 3:** Промежуточное соединение **IM-XXI** (1,0 эквив.) суспендировали в CHCl<sub>3</sub>.

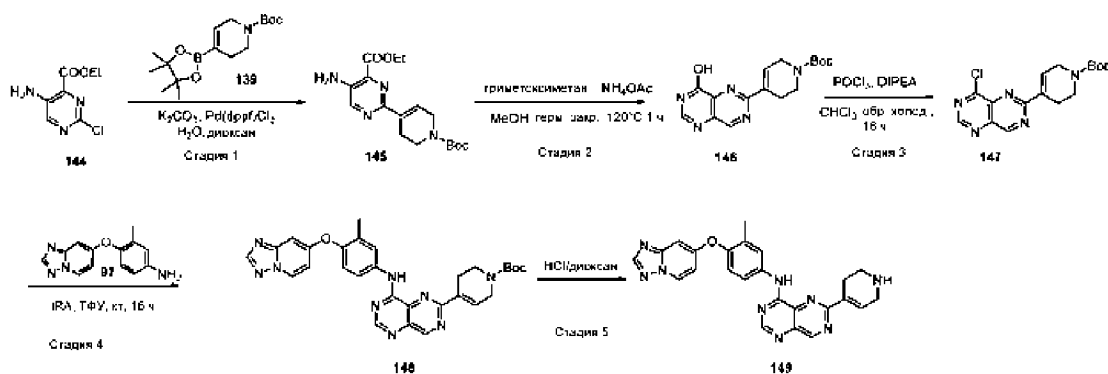


Добавляли DIPEA (3,0 эквив.), а затем добавляли POCl<sub>3</sub> (3,0 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы, пока реакция не завершилась, с получением прозрачного оранжевого раствора. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды. Затем эту смесь экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенный органический раствор промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения **IM-XXII**, который использовали на следующей стадии реакции сразу в течение нескольких минут без любой дополнительной очистки.

**Стадия 4:** К раствору промежуточного соединения **IM-XXII** (1,0 эквив.) в *i*-PrOH добавляли анилин **IM-II** (1,0 эквив.) при 25°C. Добавляли TFA и перемешивали при 20°C до завершения реакции. Реакцию гасили добавлением воды, затем экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенный органический раствор промывали насыщ. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Это неочищенное вещество очищали с помощью флэш (EA/PE = 0 - 50%) с получением промежуточного соединения **IM-XXIII**.

**Стадия 5:** Раствор промежуточного соединения **IM-XXIII** (1,0 эквив.) обрабатывали HCl (4 н в диоксане) и затем реакционную смесь перемешивали при 20°C до завершения реакции. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с удалением растворителя с получением промежуточного соединения **IM-XXIV**, которое использовали сразу на следующей стадии реакции без очистки.

**Синтез** N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина 72



**Стадия 1:** Смесь этил-5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксилата **144** (1,0 г, 4,96 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5,12 мг, 0,007 ммоль), трет-бутил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **139** (1,99 г, 6,45 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,06 г, 14,9 ммоль) в диоксане (30 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) заполняли N<sub>2</sub> дважды. Затем эту смесь перемешивали при 100°C всю ночь. Смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), затем промывали водой и солевым раствором. Затем органический экстракт сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc/гексаны) с получением этил-5-амино-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидин-4-карбоксилата **145** (850 мг, выход 49,1%). ЖХМС ИЭР (m/z): 349 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Смесь этил-5-амино-2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}пиримидин-4-карбоксилата **145** (600 мг, 1,72 ммоль), триметоксиметана (0,56 мл, 5,12 ммоль), ацетата аммония (398 мг, 5,12 ммоль) в MeOH (10 мл) заполняли N<sub>2</sub> дважды и закупоривали в пробирке. Затем эту смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и разбавляли дихлорметаном (50 мл). Затем эту смесь промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA/PE = 0 - 50%) с получением трет-бутил-4-{8-гидрокси-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **146** (200 мг, выход 35,3%). ЖХМС ИЭР (m/z): 330 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** трет-бутил-4-{8-гидрокси-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат **146** (100 мг, 0,30 ммоль) суспендировали в 10 мл CHCl<sub>3</sub>. Добавляли этилбис(пропан-2-ил)амин (DIPEA, 0,15 мл, 0,90 ммоль), а затем добавляли

$\text{POCl}_3$  (137,8 мг, 0,90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 24 часов с получением прозрачного оранжевого раствора. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении с последующим добавлением воды (10 мл). Затем эту смесь экстрагировали с помощью дихлорметана ( $3 \times 10$  мл). Объединенный органический раствор промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-4-{8-хлор-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **147** (200 мг, чистота: 50%) в виде коричневой камеди, которую использовали на следующей стадии реакции сразу в течение нескольких минут без любой дополнительной очистки. ЖХМС ИЭР ( $m/z$ ): 348  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

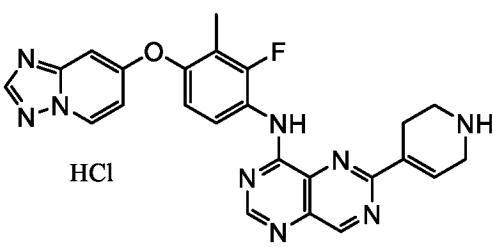
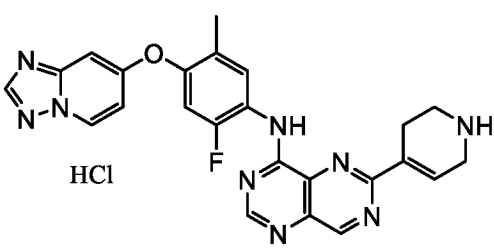
**Стадия 4:** К раствору трет-бутил-4-{8-хлор-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **147** (200 мг, чистота: 50%, 0,288 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли 3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}анилин **97** (69 мг, 0,29 ммоль) при 25°C. Добавляли TFA (0,1 мл) и перемешивали при 20°C еще 16 часов. Реакцию гасили добавлением воды (5 мл), затем экстрагировали с помощью дихлорметана ( $3 \times 10$  мл). Объединенный органический раствор промывали насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Это неочищенное вещество очищали с помощью флэш (EA/PE = 0 - 50%) с получением трет-бутил-4-{8-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **148** (95 мг, выход 72%) в виде желтой камеди. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

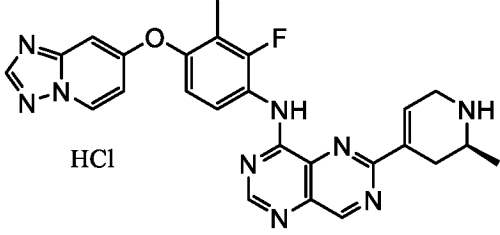
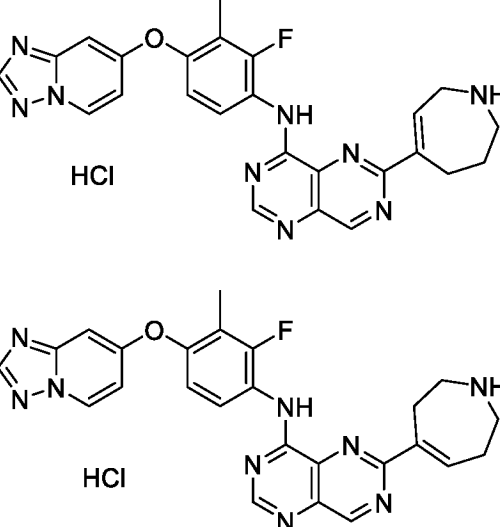
**Стадия 5:** Раствор трет-бутил-4-{8-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **148** (95 мг, 0,172 ммоль) обрабатывали HCl (2 мл, 4 н в диоксане) и затем реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Через 1 час реакционную смесь концентрировали в вакууме с удалением растворителя с получением N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-4-амина гидрохлорида **149** (70 мг, выход 90%) в виде коричневой камеди, которую использовали сразу на следующей стадии реакции без

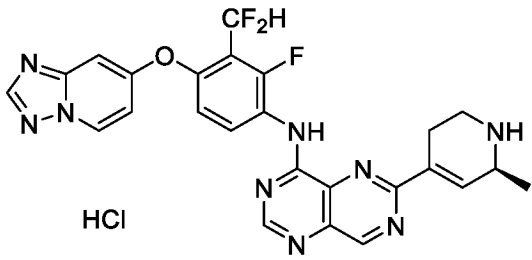
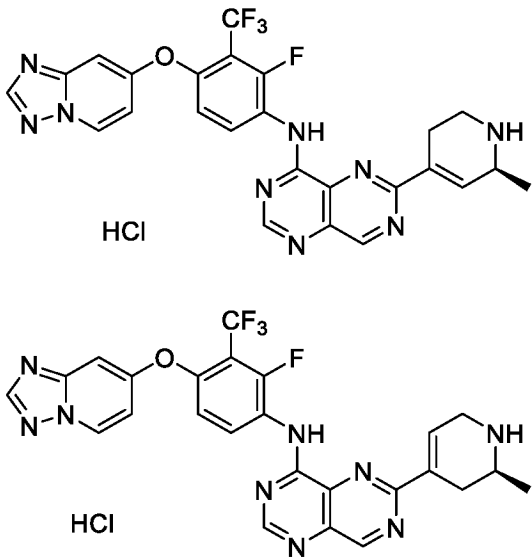
очистки. ЖХМС (ИЭР):  $m/z$  452  $[M+H]^+$ .

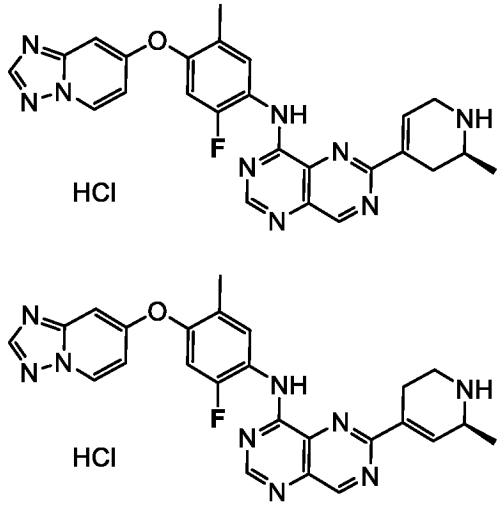
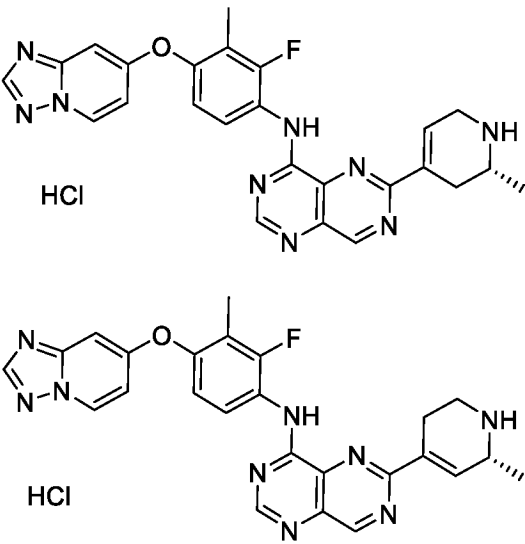
Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 6**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 6:** Промежуточные соединения

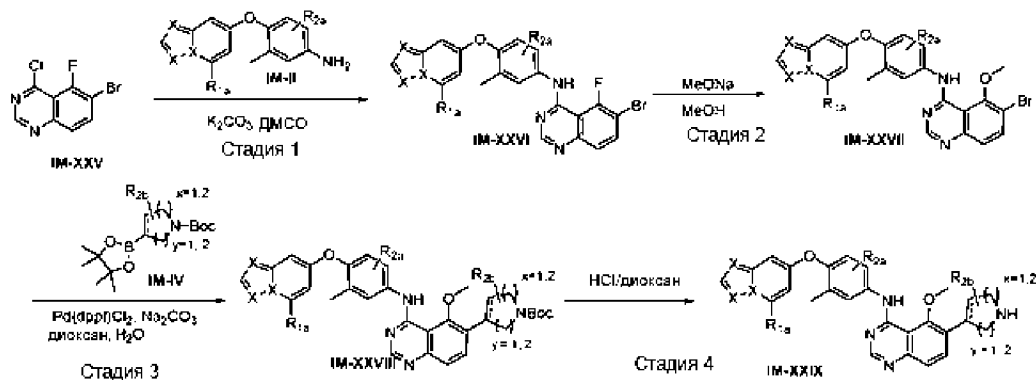
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, $m/z$ ]
150	 <p><i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	470 $[M + H]^+$
151	 <p><i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	470 $[M + H]^+$

152	 <p>(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	484 [M + H] <sup>+</sup>
153	 <p>N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	484 [M + H] <sup>+</sup>

154	 <p>HCl</p> <p>N-[3-(дифторметил)-2-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил]-6-[(2S)-2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	520 [M + H] <sup>+</sup>
155	 <p>HCl</p> <p>HCl</p> <p>(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-6-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	538 [M + H] <sup>+</sup>

156	 <p>HCl</p> <p>HCl</p> <p>N-(2-фтор-5-метил-4- {[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7- илокси}фенил)-6-[(2S)-2-метил-1,2,3,6- тетрагидропиридин-4-ил]- [1,3]дiazино[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	484 [M + H] <sup>+</sup>
157	 <p>HCl</p> <p>HCl</p> <p>(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин- 7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(2- метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4- ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	484 [M + H] <sup>+</sup>

### Способ G: Общий способ для промежуточного соединения IM-XXIX



**Стадия 1:** К раствору анилина IM-II (1,0 эквив.) в ДМСО добавляли  $K_2CO_3$  (2,9 эквив.) и 6-бром-4-хлор-5-фторхиназолин IM-XXV (1,0 эквив.) при комнатной температуре. После перемешивания при  $100^\circ C$  до завершения реакции ТСХ показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой промывали нас.  $NH_4Cl$  и соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (например, PE:EtOAc = 1:2) с получением промежуточного соединения IM-XXVI.

**Стадия 2:** К смеси промежуточного соединения IM-XXVI (1,0 эквив.) в MeOH добавляли раствор MeONa (3,0 эквив., 30% масс.) в MeOH при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ C$  до завершения реакции, затем сразу концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (10 мл), промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением промежуточного соединения IM-XXVII.

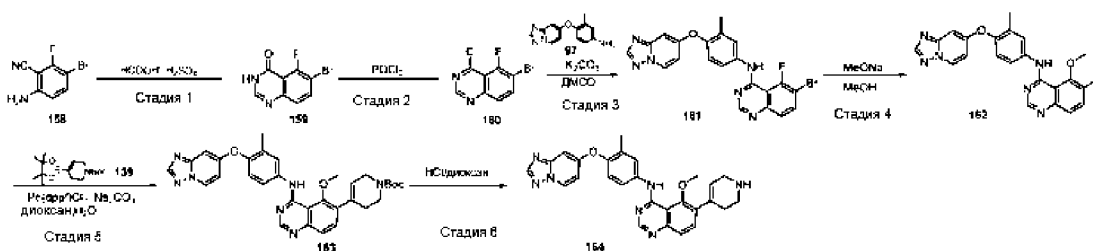
**Стадия 3:** К перемешанному раствору промежуточного соединения IM-XXVII (1,0 эквив.) и сложного эфира бороновой кислоты IM-IV (1,2 эквив.) в 1,4-диоксане и воде добавляли  $Na_2CO_3$  (3,0 эквив.) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (0,1 эквив.) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в атмосфере  $N_2$  три раза и перемешивали при  $100^\circ C$  до завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили над



Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 15:1) с получением промежуточного соединения **IM-XXVIII**.

**Стадия 4:** К перемешанному раствору промежуточного соединения **IM-XXVIII** (1,0 эквив.) в этилацетате добавляли HCl-диоксан при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при 0°C до завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением промежуточного соединения **IM-XXIX**.

### Синтез N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-метокси-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4-амин гидрохлорида **164**



**Стадия 1:** К суспензии 6-амино-3-бром-2-фторбензонитрила **158** (5,0 г, 23 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) добавляли смесь конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл) и муравьиной кислоты (5 мл). Смесь перемешивали при 115°C в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до к. т. и выливали в ледяную воду (100 мл). Эту смесь перемешивали при к. т. в течение 15 минут и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (5 мл) и этанолом (100 мл) с получением 6-бром-5-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-она **159** (5,0 г, 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,16 (с, 1H), 8,06 (дд, *J* = 8,8, 7,1 Гц, 1H), 7,46 (дд, *J* = 8,8, 1,2 Гц, 1H). ЖХМС ИЭР (m/z):242 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Суспензию 6-бром-5-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-она **159** (1,0 г, 4,1 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. ТСХ показала, что в результате было получено 30% требуемого продукта. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE : EtOAc = 10 : 1 - 2 : 1) с получением 6-бром-4-хлор-5-фторхиназолина **160** (0,24 г, 22%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z):262 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** К раствору 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина **97** (400 мг, 1,70 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (690 мг, 5,00 ммоль) и 6-бром-4-хлор-5-фторхиназолин **160** (435 мг, 1,70 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C в течение 16 ч ТСХ показала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Органический слой промывали нас. NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 1:2) с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-бром-5-фторхиназолин-4-амин **161** (300 мг, 38,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z):465/467 [M+H]<sup>+</sup>.

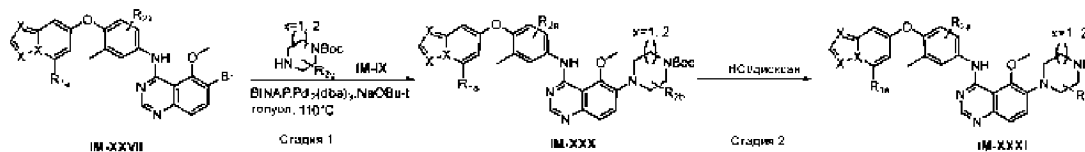
**Стадия 4:** К смеси *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-бром-5-фторхиназолин-4-амин **161** (100 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор MeONa (116 мг, 0,65 ммоль, 30% масс.) в MeOH при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов, затем сразу концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (10 мл), промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-бром-5-метоксихиназолин-4-амин **162** (97 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) (m/z): 477/479 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 5:** К перемешанному раствору *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-бром-5-метоксихиназолин-4-амин **162** (90 мг, 0,19 ммоль) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата **139** (64 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 мг, 0,57 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub> три раза и перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и твердое вещество промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 15:1) с получением трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-метоксихиназолин-6-

ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата **163** (108 мг, выход 98,8%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР) (*m/z*): 580 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:** К перемешанному раствору трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-метоксихиназолин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата **163** (108 мг, 0,19 ммоль) в ЕА (2 мл) добавляли НСl-диоксан (2 мл, 4 М) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч реакцию концентрировали с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-метокси-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4-амин гидрохлорида **164** (95 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР) (*m/z*): 480 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Способ Н: Общий способ для промежуточного соединения **IM-XXXI**

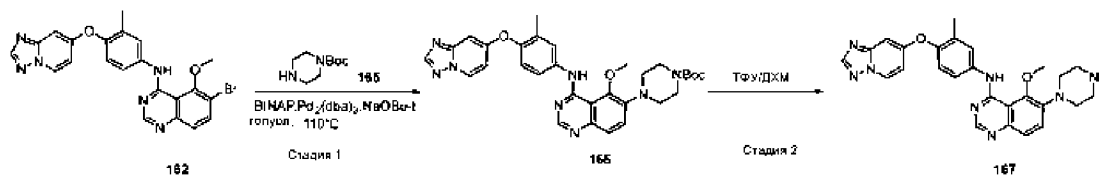


**Стадия 1:** К раствору промежуточного соединения **IM-XXVII** (1,0 эквив.) в толуоле добавляли BINAP (0,2 эквив.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,05 эквив.) и <sup>t</sup>BuONa (2,0 эквив.) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат **IM-IX** (1,3 эквив.), затем смесь перемешивали при 110°C всю ночь. После всей ночи реакцию концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ с получением промежуточного соединения **IM-XXX**.

**Стадия 2:** К раствору промежуточного соединения **IM-XXX** (1,0 эквив.) в ДХМ добавляли TFA. Затем смесь перемешивали при к. т. до завершения реакции. Смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Этот органический раствор отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш с получением промежуточного соединения **IM-**

## XXXI.

**Синтез 5-метокси-N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси}фенил)-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин 167**

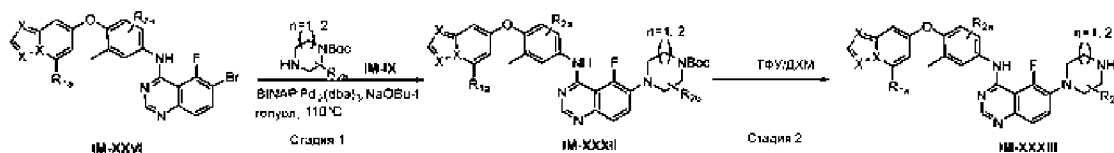


**Стадия 1:** К раствору 6-бром-5-метокси-N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси}фенил)хиназолин-4-амин **162** (20 мг, 0,042 ммоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли BINAP (5,2 мг, 0,008 ммоль), и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,9 мг, 0,002 ммоль) и <sup>t</sup>BuONa (8 мг, 0,084 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат **165** (9,36 мг, 0,050 ммоль), затем смесь перемешивали при 110°C всю ночь. После всей ночи реакционную смесь гасили водн. NH<sub>4</sub>Cl. Эту смесь экстрагировали с помощью EA (3 × 10 мл). Объединенный органический раствор промывали нас. водн. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (MeOH/ДХМ = 0 - 20%) с получением трет-бутил-4-{5-метокси-4-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси}фенил)амино]хиназолин-6-ил}пиперазин-1-карбоксилата **166** (18 мг, выход 73,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 583 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил-4-{5-метокси-4-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси}фенил)амино]хиназолин-6-ил}пиперазин-1-карбоксилата **166** (86 мг, 0,148 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TFA (0,8 мл). Затем смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Через 2 часа эту смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Реакционную смесь разделяли между EA и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Этот органический раствор отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью флэш (MeOH/ДХМ = 0 - 20%) с получением 5-метокси-N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси}фенил)-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин **167** (60 мг, выход 84,2%) в виде желтого масла. ЖХМС

ИЭР (m/z): 483 [M+H]<sup>+</sup>.

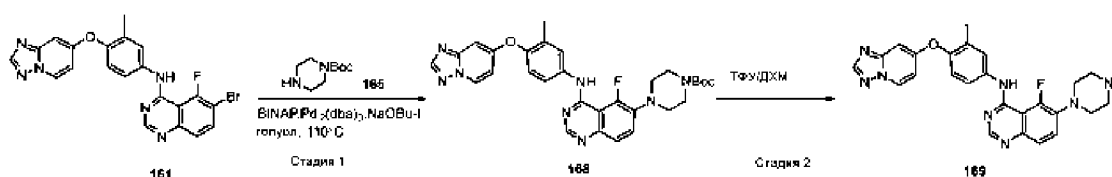
### Способ I: Общий способ для промежуточного соединения IM-XXXIII



**Стадия 1:** К раствору промежуточного соединения **IM-XXVI** (1,0 эквив.) в толуоле добавляли Boc защищенный амин **IM-IX** (1,2 эквив.), NaOtBu (2,0 эквив.), BINAP (0,2 эквив.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,04 эквив.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем эту смесь перемешивали при 120°C до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH) до промежуточного соединения **IM-XXXII** в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 2:** К раствору **IM-XXXII** (1,0 эквив.) в ДХМ добавляли TFA. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH) с получением промежуточного соединения **IM-XXXIII**.

### Синтез N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин 169



**Стадия 1:** К раствору N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-

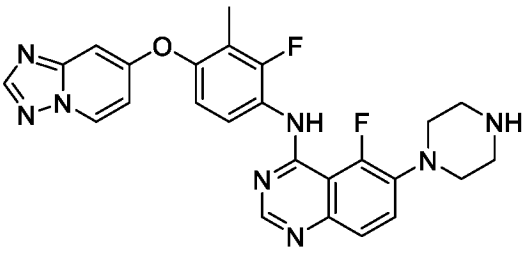
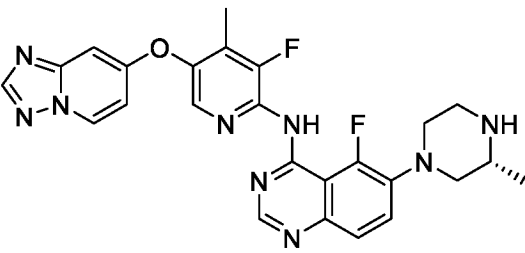
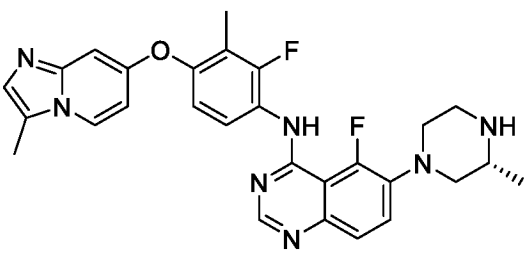
метилфенил)-6-бром-5-фторхиназолин-4-амин **161** (200 мг, 0,43 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилат **165** (96 мг, 0,52 ммоль), NaO<sup>t</sup>Bu (82 мг, 0,86 ммоль), BINAP (53 мг, 0,086 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17 мг, 0,021 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем эту смесь перемешивали при 120°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью ДХМ (5 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 20:1, об./об.) с получением трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата **168** (90 мг, выход 36,7%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 571 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К раствору трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата **168** (90 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью ДХМ (5 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 15:1, об./об.) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин **169** (66 мг, выход 88,9%) в виде желтого масла. ЖХМС ИЭР (m/z): 471 [M+H]<sup>+</sup>.

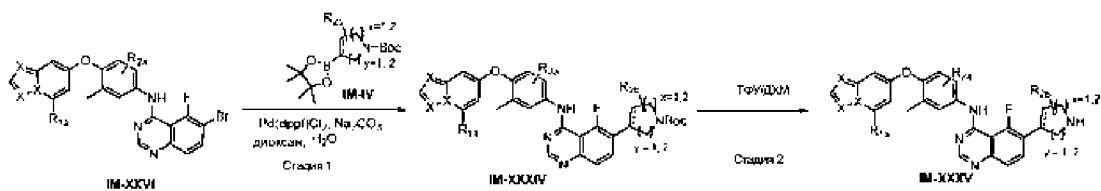
Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 7**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 7. Промежуточное соединение

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, m/z]
--------	----------------------	------------------------------------

170	 <p>N-(5-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин</p>	490 [M + H] <sup>+</sup>
171	 <p>(<i>R</i>)-N-(5-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-6-(3-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-4-амин</p>	504 [M + H] <sup>+</sup>
172	 <p>трет-бутил(<i>R</i>)-4-(5-фтор-4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метилимидазо[1,2-<i>a</i>]пиридин-7-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат</p>	616 [M + H] <sup>+</sup>

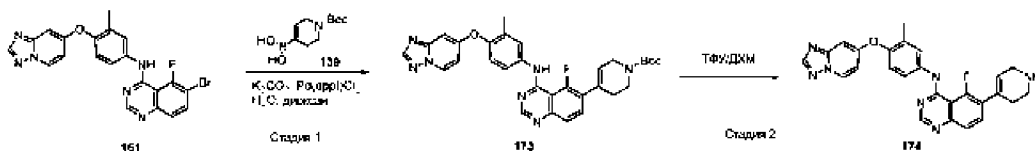
**Способ J: Общий способ для промежуточного соединения IM-XXXV**



**Стадия 1:** К раствору промежуточного соединения **IM-XXVI** (1 эквив.) в диоксане и воде добавляли сложный эфир бороновой кислоты **IM-IV** (1,2 эквив.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,1 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 эквив.). Затем эту смесь перемешивали при 100°C до завершения реакции. После охлаждения до к. т. эту смесь концентрировали, разбавляли H<sub>2</sub>O и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические растворы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (PE:EA = 0:1) с получением промежуточного соединения **IM-XXXIV**.

**Стадия 2:** Раствор промежуточного соединения **IM-XXXIV** (1,0 эквив.) в TFA и ДХМ перемешивали при к. т. до завершения реакции. Затем эту смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного соединения **IM-XXXV**.

**Синтез 5-фтор-N-(3-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4-амин 174**



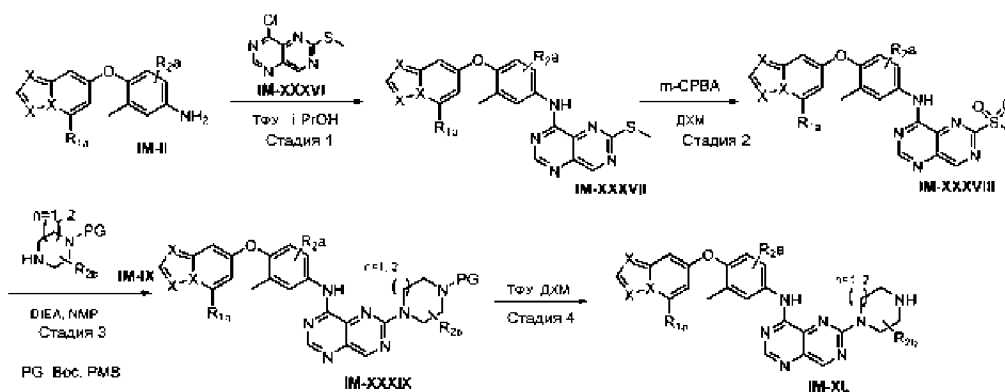
**Стадия 1:** К раствору 6-бром-5-фтор-N-(3-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)хиназолин-4-амин **161** (200 мг, 0,430 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли {1-[(трет-бутокси)карбонил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}бороновую кислоту **139** (107 мг, 0,473 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (31,4 мг, 0,043 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (119 мг, 0,860 ммоль). Затем эту смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до к. т. эту смесь концентрировали, разбавляли H<sub>2</sub>O и затем экстрагировали с помощью EtOAc



(10 мл x 3). Объединенные органические растворы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп.-ТСХ (РЕ:ЕА = 0:1) с получением трет-бутил-4-{5-фтор-4-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]хиназолин-6-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **173** (88 мг, выход: 37 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 568,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2:** Раствор трет-бутил-4-{5-фтор-4-[(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]хиназолин-6-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата **173** (88 мг, 0,155 ммоль) в TFA (2 мл) и ДХМ (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Затем эту смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (25 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением 5-фтор-N-(3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хиназолин-4-амин **174** (135 мг, выход: 82,8 %) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР)  $m/z$ : 466,1  $[\text{M}-\text{H}]^+$ .

### Способ К: Общий способ для промежуточного соединения IM-XL



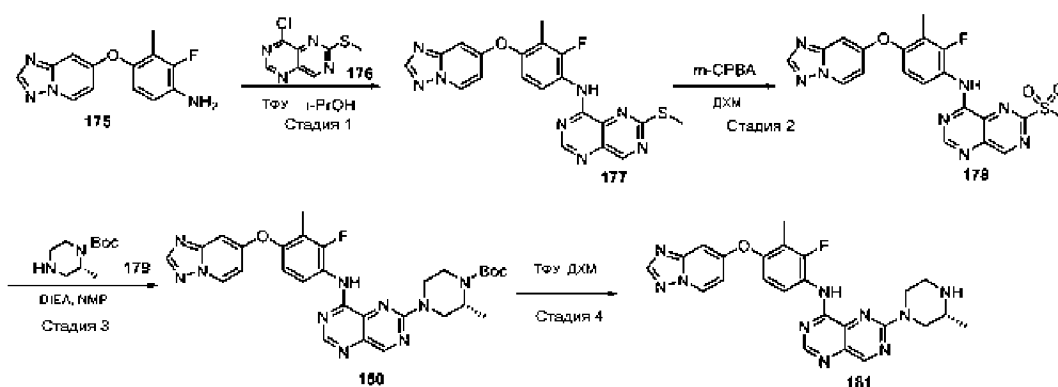
**Стадия 1:** К промежуточному соединению **IM-II** (1,0 эквив.) в *i*-PrOH добавляли 8-хлор-2-(метилсульфанил)[1,3]дiazино[5,4-d]пиримидин **IM-XXXVI** (1,0 эквив.) и TFA, затем смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой дважды и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-XXXVII**.

**Стадия 2:** К промежуточному соединению **IM-XXXVII** (1,0 эквив.) в ДХМ добавляли *m*-CPBA (2,0 эквив.) при 0°C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. ЖХМС показывала потребление исходного материала. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением промежуточного соединения **IM-XXXVIII**, которое использовали сразу на следующей стадии.

**Стадия 3:** К промежуточному соединению **IM-XXXVIII** (1,0 эквив.) в NMP добавляли DIPEA (4,0 эквив.) и промежуточное соединение **IM-IX** (2 эквив.), затем смесь перемешивали при 50°C до завершения реакции. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ 95%-MeOH 5%) с получением промежуточного соединения **IM-XXXIX**.

**Стадия 4:** К промежуточному соединению **IM-XXXIX** (1 эквив.) в ДХМ добавляли TFA, затем смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением промежуточного соединения **IM-XL**, которое использовали сразу на следующей стадии.

**Синтез (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин 181**



**Стадия 1:** К 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилину **175** (200 мг, 0,77 ммоль) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли 8-хлор-2-(метилсульфанил)[1,3]дiazино[5,4-d]пиримидин **176** (164 мг, 0,77 ммоль) и TFA (0,3 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и фильтровали. Осадок на фильтре дважды промывали водой и сушили в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина **177** (310 мг, выход: 92,1 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР ( $m/z$ ): 435  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 2:** К смеси N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина **177** (100 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли *m*-CPBA (93,5 мг, 0,46 ммоль, 85% масс.) при 0°C, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХМС показывала потребление исходного материала. Реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью ДХМ. Органический раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(метилсульфонил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина **178** (105 мг, выход: 97,8%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали сразу на следующей стадии. ЖХМС ИЭР ( $m/z$ ): 467  $[\text{M}+\text{H}]^+$  и 451 (сульфон)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия 3:** К смеси N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(метилсульфонил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина **178** (105 мг, 0,22 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли DIPEA (116 мг, 0,90 ммоль) и трет-бутил(R)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилат **179** (90 мг, 0,45 ммоль), затем смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический раствор промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (ДХМ 95%-MeOH 5%) с получением (R)-трет-бутил-4-(8-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфениламино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата **180** (120 мг, выход: 90,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ИЭР (m/z): 587 [M+H]<sup>+</sup>.

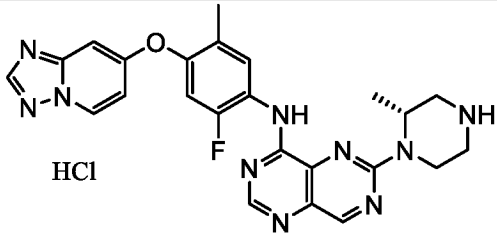
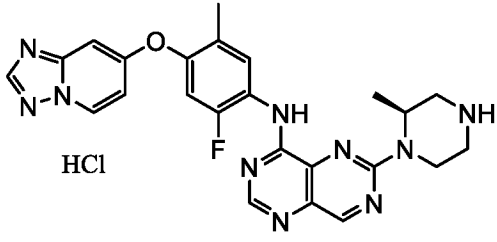
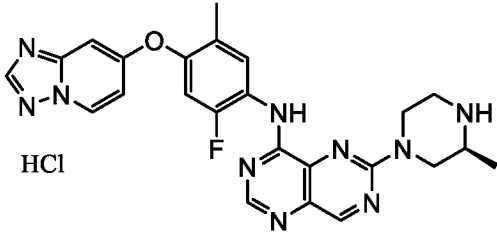
**Стадия 4:** К смеси трет-бутил(R)-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата **180** (120 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли TFA (2 мл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением смеси (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин **181** (90 мг, выход: 90,4%) в виде желтого масла, которое использовали сразу на следующей стадии. ЖХМС ИЭР (m/z): 487 [M+H]<sup>+</sup>.

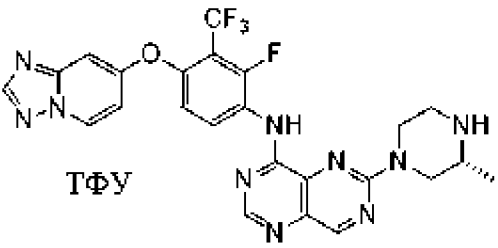
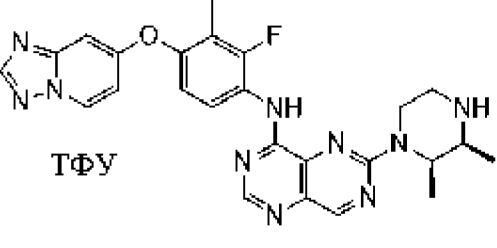
Альтернативно, HCl (4 н в 1,4-диоксане) в ДХМ может быть использована для удаления защитной группы Boc вместо TFA в ДХМ. После завершения реакции реакцию концентрировали в вакууме с получением требуемого промежуточного соединения в виде соли HCl.

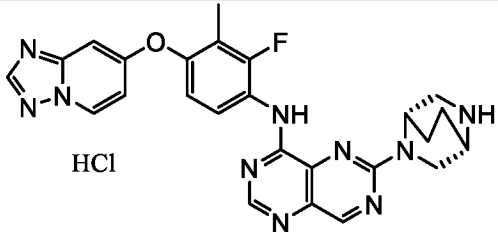
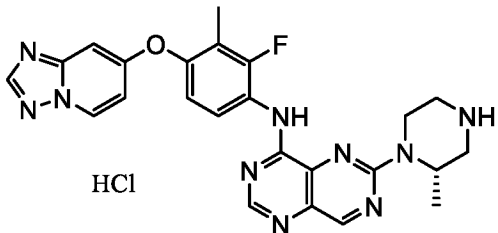
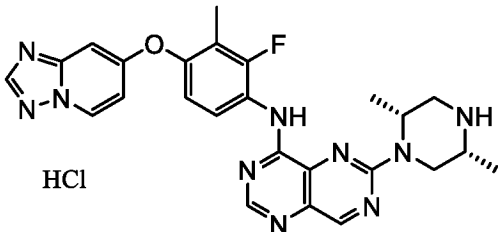
Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 8**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

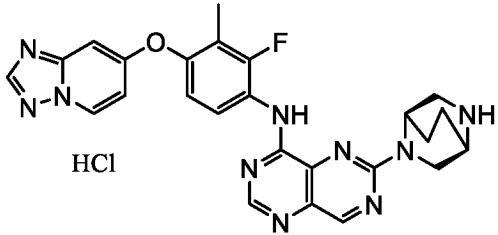
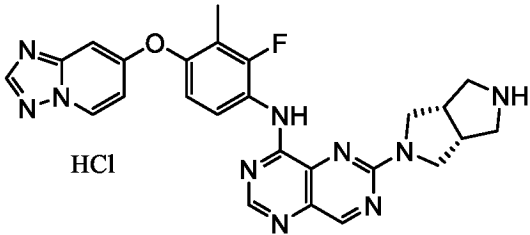
**Таблица 8:** Промежуточные соединения

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, m/z]
<b>182</b>		487 [M + H] <sup>+</sup>

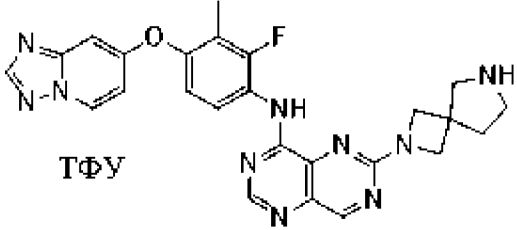
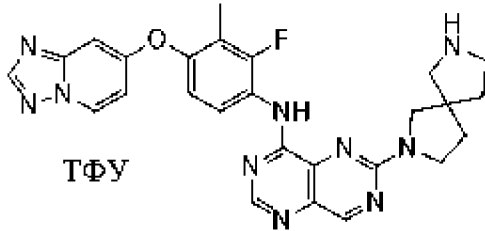
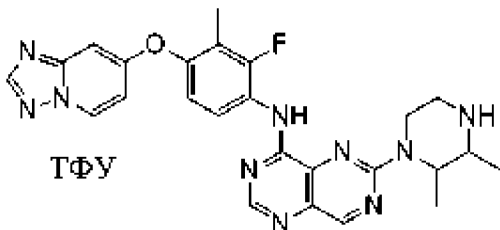
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	 <p data-bbox="603 555 651 582">HCl</p> <p data-bbox="523 672 1085 873">(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	
183	 <p data-bbox="603 1142 651 1169">HCl</p> <p data-bbox="523 1265 1085 1467">(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	487 [M + H] <sup>+</sup>
184	 <p data-bbox="603 1736 651 1762">HCl</p> <p data-bbox="523 1859 1085 2016">(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-</p>	487 [M + H] <sup>+</sup>

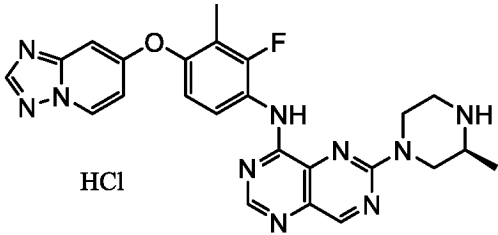
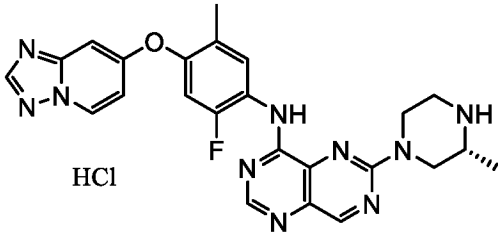
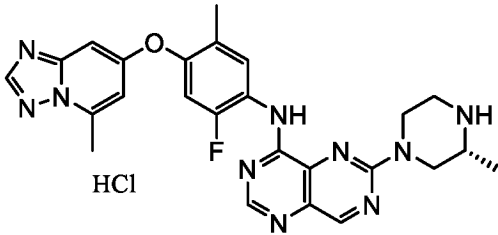
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	d]пиримидин-4-амина гидрохлорид	
185	 <p>ТФУ</p> <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	541 [M + H] <sup>+</sup>
186	 <p>ТФУ</p> <p>относительная стереохимия</p> <p>6-(2,3-диметилпиперазин-1-ил)-<i>N</i>-(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси}фенил)-[1,3]дiazино[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	501 [M + H] <sup>+</sup>
187		499 [M + H] <sup>+</sup>

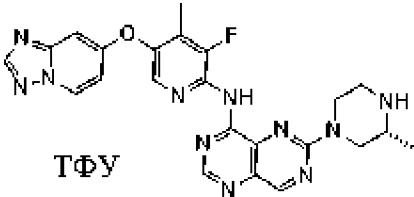
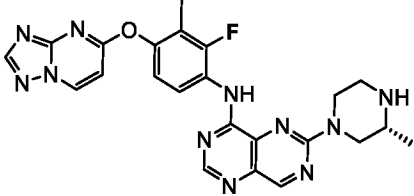
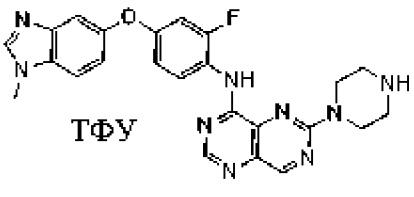
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	 <p data-bbox="523 667 1086 927">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	
188	 <p data-bbox="523 1317 1086 1518">(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	487 [M + H] <sup>+</sup>
189	 <p data-bbox="523 1912 1086 2063">6-[(2R,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-N-(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-</p>	501 [M + H] <sup>+</sup>

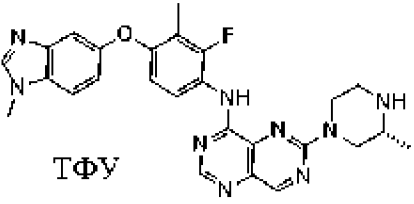
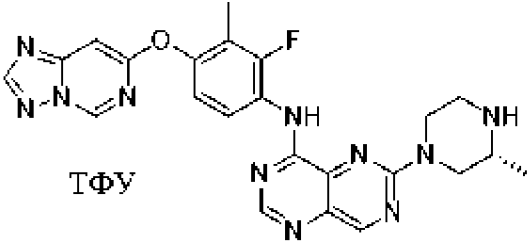
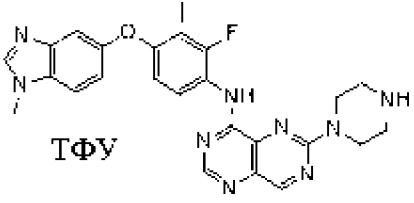
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	илокси}фенил)пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-4-амина гидрохлорид	
190	 <p data-bbox="518 887 1091 1137">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	499 [M + H] <sup>+</sup>
191	 <p data-bbox="534 1536 1075 1787">N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин</p>	499 [M + H] <sup>+</sup>
192		499 [M + H] <sup>+</sup>

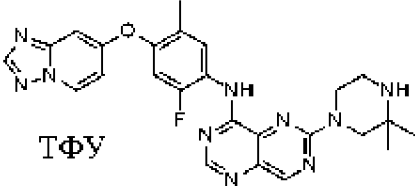
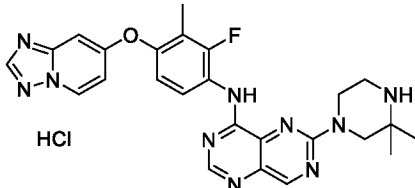
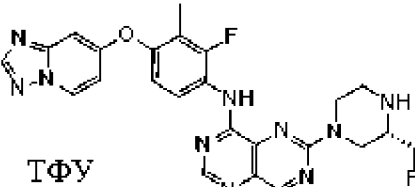


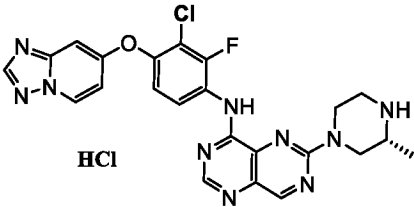
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	 <p>ТФУ</p> <p>N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	
193	 <p>ТФУ</p> <p>N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	513 [M + H] <sup>+</sup>
194	 <p>ТФУ</p> <p>6-(2,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-</p>	501 [M + H] <sup>+</sup>

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	[1,3]диазино[5,4- <i>d</i> ]пиримидин-4-амина трифторацетат	
195	 <p>НСl</p> <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	487 [M + H] <sup>+</sup>
196	 <p>НСl</p> <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	487 [M + H] <sup>+</sup>
197	 <p>НСl</p>	501 [M + H] <sup>+</sup>

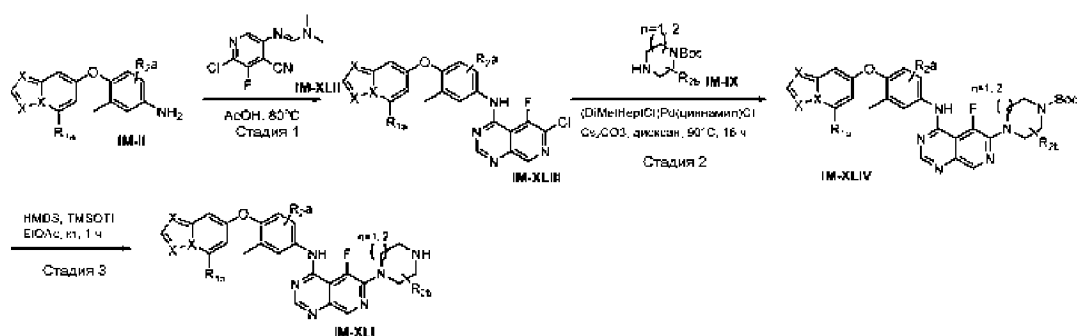
Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	(R)-N-(2,6-дифтор-3-метил-4-((5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид	
198	 <p>ТФУ</p> <p>(R)-N-(5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	488 [M + H] <sup>+</sup>
199	 <p>(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиримидин-5-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амин</p>	488 [M + H] <sup>+</sup>
200	 <p>ТФУ</p> <p>N-(2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-</p>	472 [M + H] <sup>+</sup>

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4- <i>d</i> ]пиримидин-4-амин трифторацетат	
201	 <p>ТФУ</p> <p>N-{2-фтор-3-метил-4-[(1-метил-1,3-бензодиазол-5-ил)окси]фенил}-6-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]пиримидо[5,4-<i>d</i>][1,3]диазин-4-амин трифторацетат</p>	500 [M + H] <sup>+</sup>
202	 <p>ТФУ</p> <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>c</i>]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-<i>d</i>]пиримидин-4-амин трифторацетат</p>	488 [M + H] <sup>+</sup>
203	 <p>ТФУ</p> <p><i>N</i>-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-</p>	486 [M + H] <sup>+</sup>

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	<i>d</i> ]пиримидин-4-амина трифторацетат	
204	 <p>ТФУ</p> <p>6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-5-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-4-амина трифторацетат</p>	501 [M + H] <sup>+</sup> .
205	 <p>HCl</p> <p>6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-4-амина гидрохлорид</p>	501 [M + H] <sup>+</sup> .
206	 <p>ТФУ</p> <p>N-(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)-6-[(3S)-3-(фторметил)пиперазин-1-ил]пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-4-амина</p>	505 [M + H] <sup>+</sup> .

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, <i>m/z</i> ]
	трифторацетат	
207	 <p data-bbox="523 734 1088 929">(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин гидрохлорид</p>	507 / 509 [M + H] <sup>+</sup> .

### Способ L: Общий способ для промежуточного соединения IM-XLI



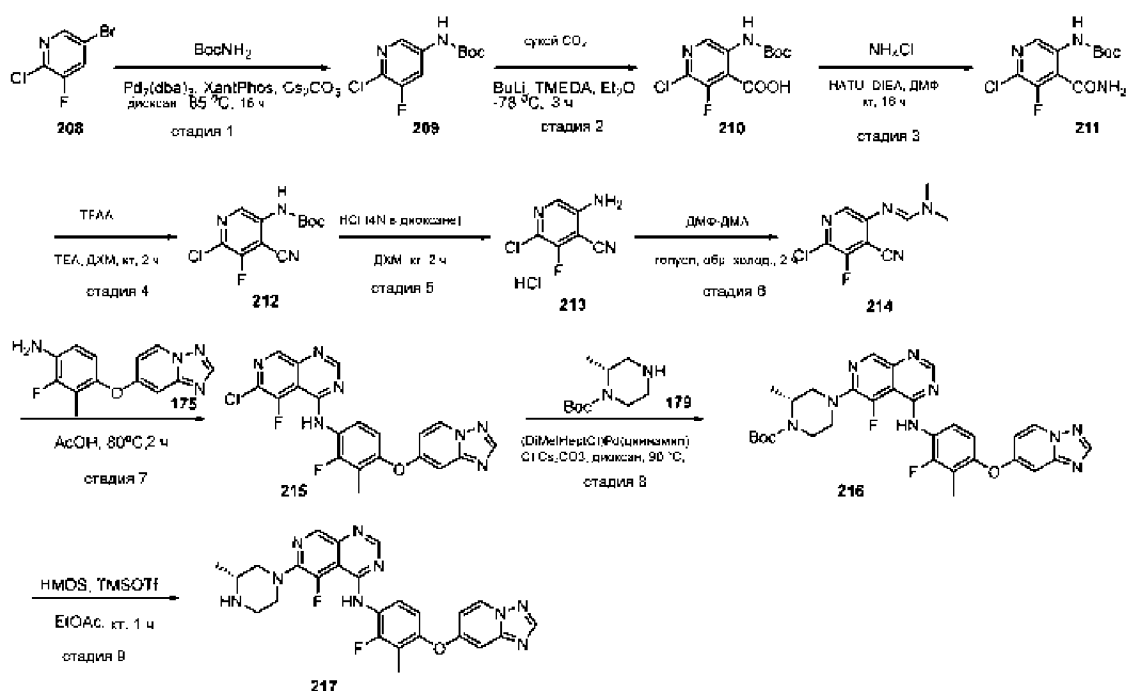
**Стадия 1:** К промежуточному соединению **IM-II** (1,1 эквив.) в уксусной кислоте добавляли (E)-N<sup>1</sup>-(6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамид **IM-XLII** (1,0 эквив.), затем смесь перемешивали при 80°C до завершения реакции. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-80% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением промежуточного соединения **IM-XLIII** в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 2:** Смесь промежуточного соединения **IM-XLIII** (1,0 эквив.) и **IM-IX** (1,1 эквив.), (DiMeHeptCl)Pd(циннамил)Cl (0,1 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 эквив.) в диоксане перемешивали при 90°C до завершения реакции в атмосфере N<sub>2</sub>. ЖХМС показывала

потребление исходного материала. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением промежуточного соединения **IM-XLIV**.

**Стадия 3:** К перемешанной смеси промежуточного соединения **IM-XLIV** (1,0 эквив.) и HMDS (5,0 эквив.) в EtOAc при 0°C добавляли TMSOTf (4,0 эквив.) Полученную смесь перемешивали при этой температуре до завершения реакции и затем гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-XLI**.

### Синтез (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-5-фтор-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина **217**



**Стадия 1:** Смесь 5-бром-2-хлор-3-фторпиридина **208** (10,00 г, 47,85 ммоль, 1,00 эквив.), BocNH<sub>2</sub> (5,65 г, 48,33 ммоль, 1,01 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,39 г, 4,79 ммоль, 0,10 эквив.), XantPhos (5,53 г, 9,57 ммоль, 0,20 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,20 г, 95,70 ммоль, 2,00 эквив.) в диоксане (100,00 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>.

Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамата **209** (9,40 г, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 247 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** К перемешанной смеси трет-бутил(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамата **209** (5,00 г, 20,32 ммоль, 1,00 эквив.) и TMEDA (7,07 г, 60,96 ммоль, 3,00 эквив.) в Et<sub>2</sub>O (100,00 мл) при -78°C добавляли по каплям nBuLi (2 М в ТГФ, 30,48 мл, 60,96 ммоль, 3,00 эквив.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. К нему при -78°C добавляли сухой лед (избыток). Полученную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl при 0°C и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-80% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% TFA)) с получением 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-3-фторизоникотиновой кислоты **210** (4,80 г, 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 291 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** К перемешанной смеси 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлор-3-фторизоникотиновой кислоты **210** (4,80 г, 16,55 ммоль, 1,00 эквив.), NATU (8,18 г, 21,52 ммоль, 1,30 эквив.) и DIEA (12,81 г, 99,30 ммоль, 6,00 эквив.) в ДМФ (50,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли NH<sub>4</sub>Cl (2,68 г, 49,65 ммоль, 3,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч и затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил(4-карбамоил-6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамата **211** (2,50 г, 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 290 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 4:** К перемешанной смеси трет-бутил(4-карбамоил-6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)карбамата **211** (2,00 г, 6,92 ммоль, 1,00 эквив.) и TEA (2,10 г, 20,76 ммоль, 3,00



эквив.) в ДХМ (20,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли трифторуксусный ангидрид (2,91 г, 13,84 ммоль, 2,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на С18 силикагеле (5-80% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )) с получением трет-бутил(6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-3-ил)карбамата **212** (850,0 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 272  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Стадия 5:** К перемешанному раствору трет-бутил(6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-3-ил)карбамата **212** (850,0 мг, 3,12 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (15,00 мл) при температуре окружающей среды добавляли  $\text{HCl}$  (4 н в диоксане, 4,00 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме с получением 5-амино-2-хлор-3-фторизоникотинонитрила гидрохлорида **213** (неочищенного, 900,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 172  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Стадия 6:** Смесь 5-амино-2-хлор-3-фторизоникотинонитрила гидрохлорида **213** (900,0 мг, 5,23 ммоль, 1,00 эквив.) и ДМФ-DMA (934,0 мг, 7,85 ммоль, 1,50 эквив.) в толуоле (10,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на С18 силикагеле (5-80% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )) с получением (Е)-N'-(6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамида **214** (410,0 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 227  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

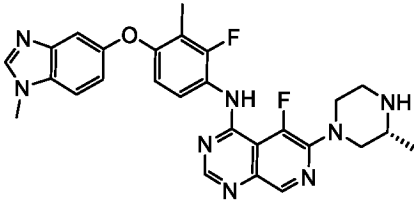
**Стадия 7:** Смесь (Е)-N'-(6-хлор-4-циано-5-фторпиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамида **214** (400,0 мг, 1,77 ммоль, 1,00 эквив.) и 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина **175** (502,3 мг, 1,95 ммоль, 1,10 эквив.) в  $\text{AcOH}$  (3,00 мл) перемешивали при 80°С в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на С18 силикагеле (5-80% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлор-5-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина **215** (420,0 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 440  $(\text{M} + \text{H})^+$ .

**Стадия 8:** Смесь N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлор-5-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина **215** (200,0 мг, 0,46 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата **179** (100,2 мг, 0,50 ммоль, 1,10 эквив.), (DiMeHeptCl)Pd(циннамил)Cl (CAS: 2138491-47-9, 58,35 мг, 0,05 ммоль, 0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (299,9 мг, 0,92 ммоль, 2,00 эквив.) в диоксане (4,00 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением трет-бутил(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-5-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата **216** (110,0 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 604 [M + H]<sup>+</sup>

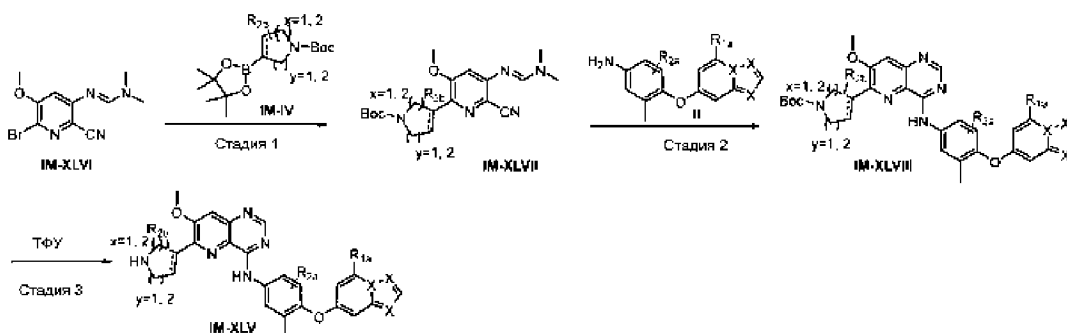
**Стадия 9:** К перемешанной смеси трет-бутил(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-5-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата **216** (100,0 мг, 0,17 ммоль, 1,00 эквив.) и HMDS (136,8 мг, 0,85 ммоль, 5,00 эквив.) в EtOAc (3,00 мл) при 0°C добавляли TMSOTf (150,9 мг, 0,68 ммоль, 4,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и затем гасили раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-5-фтор-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина **217** (неочищенного, 90,0 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 504 [M + H]<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения, приведенные в **таблице 9**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

**Таблица 9:** Промежуточное соединение

Пример	Структура соединения	Физические данные МС [ИЭР, $m/z$ ]
218	 <p>(R)-5-фтор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин</p>	517 [M + H] <sup>+</sup>

### Способ М: Общий способ для промежуточного соединения IM-XLV



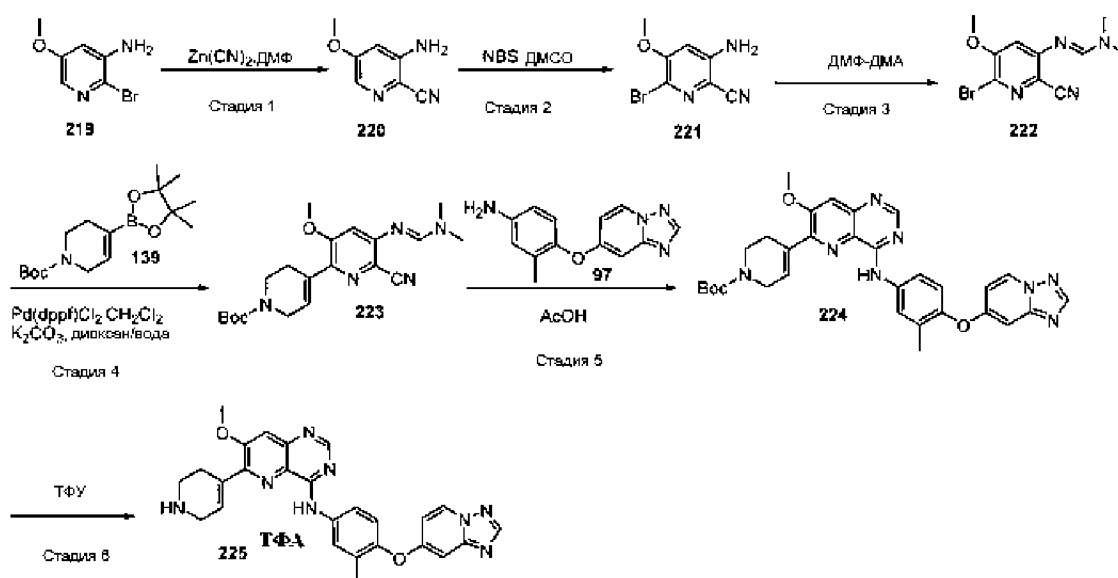
**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-XLVI** (1,00 эквив.), **IM-IV** (1,30 эквив.),  $K_2CO_3$  (3,00 эквив.) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (0,10 эквив.) в диоксане и воде перемешивали при 80°C до завершения реакции в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 5% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения **IM-XLVII** в виде коричневого масла.

**Стадия 2:** Смесь промежуточного соединения **IM-XLVII** (1,00 эквив.) и **IM-II** (1,00 эквив.) в AcOH перемешивали при 80°C до завершения реакции и затем разбавляли водой. Смесь нейтрализовали насыщенным  $NaHCO_3$  до pH 8 и затем экстрагировали с

помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5 - 60% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением промежуточного соединения **IM-XLVIII** в виде желтого твердого вещества.

**Стадия 3:** К перемешанной смеси промежуточного соединения **IM-XLVIII** (1,0 эквив.) в ДХМ при температуре окружающей среды добавляли TFA. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме с получением **IM-XLV** в виде коричневого масла.

### Синтез 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-она **225**



**Стадия 1:** Смесь 2-бром-5-метоксипиридин-3-амин **219** (2,0 г, 9,90 ммоль, 1,00 эквив.), Zn(CN)<sub>2</sub> (1,16 г, 9,90 ммоль, 1,00 эквив.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,14 г, 0,99 ммоль, 0,10 эквив.) в ДМФ (60,0 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (50 - 80% EtOAc в петролейном эфире) с

получением 3-амино-5-метоксипиколинонитрила **220** (1,0 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 150  $[M + H]^+$ .

**Стадия 2:** К перемешанному раствору 3-амино-5-метоксипиколинонитрила **220** (1,0 г, 6,71 ммоль, 1,00 эквив.) в ДМСО (25,0 мл) и воде (2,5 мл) добавляли NBS (3,6 г, 20,13 ммоль, 3,00 эквив.) при температуре окружающей среды. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и затем разбавляли EtOAc. Органический раствор дважды промывали водой и солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (40% - 80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 3-амино-6-бром-5-метоксипиколинонитрила **221** (930,0 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 228, 230  $[M + H]^+$ .

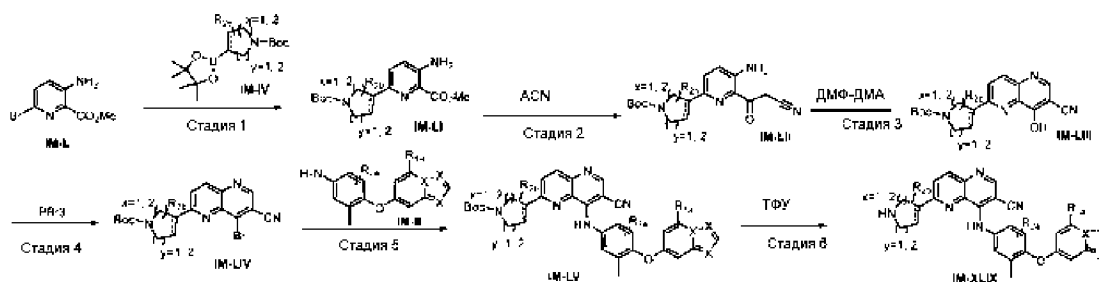
**Стадия 3:** Смесь 3-амино-6-бром-5-метоксипиколинонитрила **221** (930,0 мг, 4,10 ммоль, 1,00 эквив.) и ДМФ-DMA (1,5 г, 12,30 ммоль, 3,00 эквив.) в толуоле (30,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением (E)-N'-(6-бром-2-циано-5-метоксипиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамида **222** (неочищенного, 950,0 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 283, 285  $[M + H]^+$ .

**Стадия 4:** Смесь (E)-N'-(6-бром-2-циано-5-метоксипиридин-3-ил)-N,N-диметилформимидамида **222** (300,0 мг, 1,06 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **139** (427,3 мг, 1,38 ммоль, 1,30 эквив.),  $K_2CO_3$  (438,8 мг, 3,18 ммоль, 3,00 эквив.) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (114,2 мг, 0,14 ммоль, 0,10 эквив.) в диоксане (8,0 мл) и воде (0,8 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 5% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил(E)-6-циано-5-(((диметиламино)метил)амино)-3-метокси-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата **223** (340,0 мг, 83%) в виде коричневого масла. ЖХМС (ИЭР,  $m/z$ ): 386  $[M + H]^+$ .

**Стадия 5:** Смесь трет-бутил(Е)-6-циано-5-(((диметиламино)метил)амино)-3-метокси-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилата **223** (340,0 мг, 0,88 ммоль, 1,00 эквив.) и 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина **97** (211,9 мг, 0,88 ммоль, 1,00 эквив.) в AcOH (14,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч и затем разбавляли водой. Смесь нейтрализовали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> до pH 8 и затем экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5 - 60% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **224** (105,0 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, *m/z*): 581 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:** К перемешанной смеси трет-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **224** (100,0 мг, 0,17 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (3,0 мл) при температуре окружающей среды добавляли TFA (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-7-метокси-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин трифторацетата **225** (неочищенного, 140,0 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 481 [M + H]<sup>+</sup>.

### Способ N: Общий способ для промежуточного соединения IM-XLIX



**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-L** (1,00 эквив.), **IM-IV** (1,20 эквив.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,10 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 эквив.) в диоксане и воде перемешивали до завершения реакции при 80 °С в атмосфере N<sub>2</sub> и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) до промежуточного соединения **IM-LI**.

**Стадия 2:** К перемешанному раствору ацетонитрила (5,00 эквив.) в ТГФ при -78°С добавляли по каплям n-BuLi (2,5 М в гексане, 5,50 эквив.) в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин. К нему добавляли раствор промежуточного соединения **IM-LI** (1,00 эквив.) в ТГФ. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции и затем гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения **IM-LII**.

**Стадия 3:** Смесь промежуточного соединения **IM-LII** (1,00 эквив.) и ДМФ-DMA (3,00 эквив.) в толуоле перемешивали при 100°С в атмосфере N<sub>2</sub> до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения **IM-LIII**.

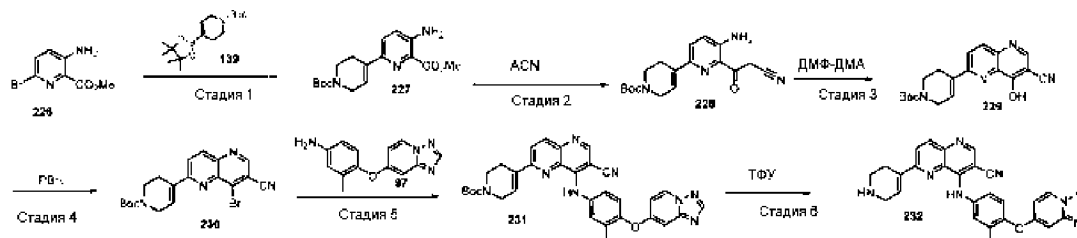
**Стадия 4:** К перемешанному раствору промежуточного соединения **IM-LIII** (1,00 эквив.) в ДМФ при 0 °С добавляли трибромид фосфора (1,50 эквив.) по каплям в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции и затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения **IM-LIV**.

**Стадия 5:** Смесь промежуточного соединения **IM-LIV** (1,00 эквив.), **IM-II** (1,00

эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,20 эквив.), XantPhos (0,20 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,00 эквив.) в диоксане перемешивали при 100 °С в атмосфере N<sub>2</sub> до завершения реакции. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения LV.

**Стадия 6:** К смеси промежуточного соединения IM-LV (1,00 эквив.) в ДХМ при температуре окружающей среды добавляли TFA (10,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре до завершения реакции и концентрировали в вакууме до промежуточного соединения IM-LVI, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Синтез 4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила 232



**Стадия 1:** Смесь метил-3-амино-6-бромпиридин-2-карбоксилата **226** (3,7 г, 16,08 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата **139** (5,9 г, 19,30 ммоль, 1,20 эквив.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 г, 1,60 ммоль, 0,10 эквив.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,4 г, 32,16 ммоль, 2,00 эквив.) в диоксане (30,0 мл) и воде (3,0 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере N<sub>2</sub> и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением 1'-(трет-бутил)6-метил-5-амино-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1',6'(2'Н)-дикарбоксилата **227** (3,2 г, 59%) в виде желтого масла. МС (ИЭР, *m/z*): 334 [M + H]<sup>+</sup>.



**Стадия 2:** К перемешанному раствору ацетонитрила (615,7 мг, 15,00 ммоль, 5,00 эквив.) в ТГФ (16,0 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М в гексане, 6,6 мл, 16,50 ммоль, 5,50 эквив.) в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 мин. К нему добавляли раствор 1'-трет-бутил-6-метил-5-амино-3',6'-дигидро-2'Н-[2,4'-бипиридин]-1',6-дикарбоксилата **227** (1,0 г, 3,00 ммоль, 1,00 эквив.) в ТГФ (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды дополнительно 1 ч и затем гасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  3 раза. Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-70%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением трет-бутил-5-амино-6-(2-цианоацетил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилата **228** (790,0 мг, 76%) в виде желтого масла. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 343  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

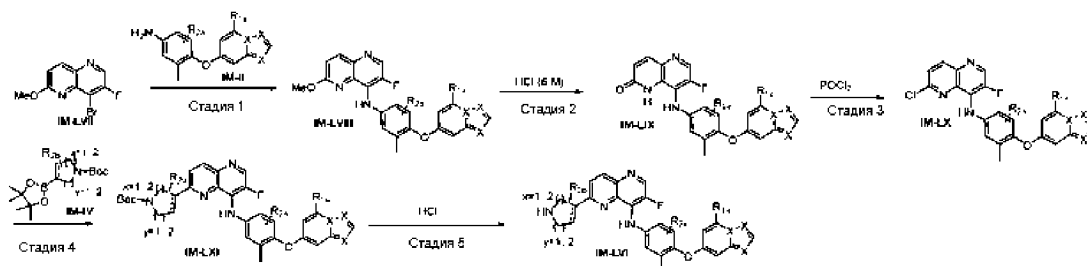
**Стадия 3:** Смесь трет-бутил-5-амино-6-(2-цианоацетил)-3',6'-дигидро-2'Н-[2,4'-бипиридин]-1'-карбоксилата **228** (580,0 мг, 1,69 ммоль, 1,00 эквив.) и ДМФ-DMA (117,0 мг, 5,08 ммоль, 3,00 эквив.) в толуоле (10,0 мл) перемешивали в течение 2 ч при  $100^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-70%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(7-циано-8-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата **229** (322,0 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 353  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Стадия 4:** К перемешанному раствору трет-бутил-4-(7-циано-8-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата **229** (320,0 мг, 0,91 ммоль, 1,00 эквив.) в ДМФ (3,2 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли трибромид фосфора (368,7 мг, 1,36 ммоль, 1,50 эквив.) по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем гасили водой и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-60%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(8-бром-7-циано-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата **230** (220,0 мг, 58%) в виде не совсем белого твердого вещества. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 415, 417  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Стадия 5:** Смесь трет-бутил-4-(7-циано-8-гидрокси-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата **230** (220,0 мг, 0,53 ммоль, 1,00 эквив.), Pd(dba)<sub>2</sub> (63,25 мг, 0,11 ммоль, 0,20 эквив.), XantPhos (63,58 мг, 0,11 ммоль, 0,20 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (345,5 мг, 1,06 ммоль, 2,00 эквив.) в диоксане (2,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-циано-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата **231** (280,0 мг, 91%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 575 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 6:** К смеси трет-бутил-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-циано-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата **231** (210,00 мг, 0,36 ммоль, 1,00 эквив.) в ДХМ (2,0 мл) при температуре окружающей среды добавляли TFA (410,4 мг, 3,60 ммоль, 10,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме с получением 4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-3-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата **232** (неочищенного, 200,0 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, *m/z*): 475 [M + H]<sup>+</sup>.

### Способ О: Общий способ для промежуточного соединения IM-LVI.



**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения IM-LVII (1,00 эквив.), IM-II (1,50 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,20 эквив.), XantPhos (0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 эквив.) в диоксане перемешивали при 120°C до завершения реакции в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь гасили

солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (например, 0-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением промежуточного соединения **IM-LVIII**.

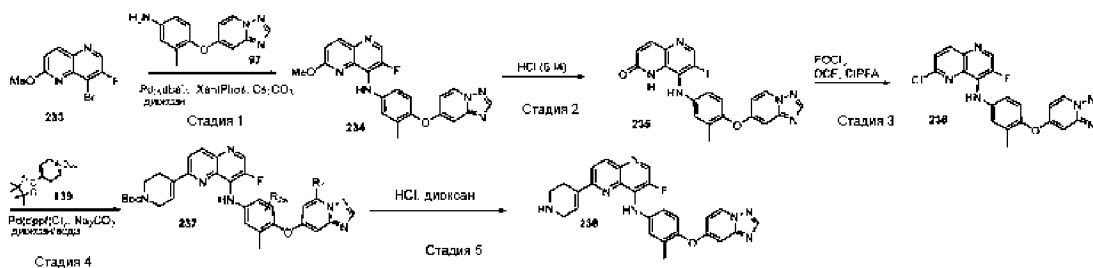
**Стадия 2:** Смесь промежуточного соединения **IM-LVIII** (1,00 эквив.) в HCl (6 M) перемешивали при 90°C до завершения реакции и затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-LIX** (неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 3:** Смесь промежуточного соединения **IM-LIX** (1,00 эквив.), POCl<sub>3</sub> (3,00 эквив.) и DIEA (2,00 эквив.) в DCE перемешивали при 80°C до завершения реакции. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-LX** (неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Стадия 4:** Смесь промежуточного соединения **IM-LX** (1,00 эквив.), **IM-IV** (2,00 эквив.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,00 эквив.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,20 эквив.) в диоксане и воде перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакцию гасили солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (например, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения **IM-LXI**.

**Стадия 5:** Смесь промежуточного соединения **IM-LXI** (1,00 эквив.) и HCl (1,00 мл) в ДХМ (3,00 мл) перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения **IM-LXII** гидрохлорида (неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Синтез N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-3-фтор-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-амина 238**



**Стадия 1:** Смесь 8-бром-7-фтор-2-метокси-1,5-нафтиридина **233** (400 мг, 1,56 ммоль, 1,00 эквив.), 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина **97** (560,8 мг, 2,33 ммоль, 1,50 эквив.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (285,0 мг, 0,31 ммоль, 0,20 эквив.), XantPhos (90,1 мг, 0,16 ммоль, 0,10 эквив.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,52 г, 4,67 ммоль, 3,00 эквив.) в диоксане (8,00 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь гасили солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (0-70% ацетонитрила в воде (с содержанием 0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-амина **234** (560 мг, 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР, *m/z*): 417 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 2:** Смесь N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-3-фтор-6-метокси-1,5-нафтиридин-4-амина **234** (560 мг, 1,35 ммоль, 1,00 эквив.) в HCl (6 M, 10,00 мл) перемешивали при 90 °С в течение 16 ч и затем концентрировали в вакууме с получением 8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-фтор-1,5-нафтиридин-2(1H)-она **235** (неочищенного, 500,00 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР, *m/z*): 403 [M + H]<sup>+</sup>.

**Стадия 3:** Смесь 8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-фтор-1,5-нафтиридин-2(1H)-она **235** (200,00 мг, 0,50 ммоль, 1,00 эквив.), POCl<sub>3</sub> (228,6 мг, 1,49 ммоль, 3,00 эквив.) и DIEA (128,50 мг, 0,99 ммоль, 2,00 эквив.) в DCE (4,00 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали

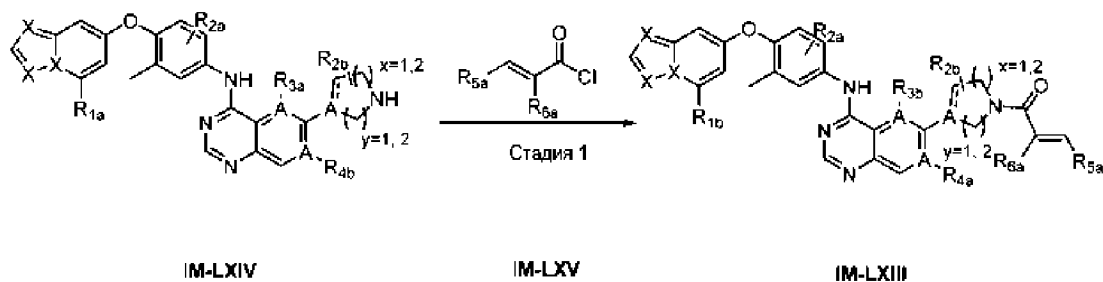
в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-4-амин **236** (неочищенного, 180 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 421, 423  $[M + H]^+$ .

**Стадия 4:** Смесь N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлор-3-фтор-1,5-нафтиридин-4-амин **236** (160,00 мг, 0,38 ммоль, 1,00 эквив.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **139** (235,12 мг, 0,76 ммоль, 2,00 эквив.),  $Na_2CO_3$  (120,89 мг, 1,14 ммоль, 3,00 эквив.) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (61,94 мг, 0,076 ммоль, 0,20 эквив.) в диоксане (3,00 мл) и воде (0,60 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакцию гасили соевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **237** (230 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 568  $[M + H]^+$ .

**Стадия 5:** Смесь трет-бутил-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-фтор-1,5-нафтиридин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата **237** (130,00 мг, 0,229 ммоль, 1,00 эквив.) и HCl (4 н в 1,4-диоксане, 1,00 мл) в ДХМ (3,00 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-3-фтор-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-амин гидрохлорида **238** (неочищенного, 130,00 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР,  $m/z$ ): 469  $[M + H]^+$ .

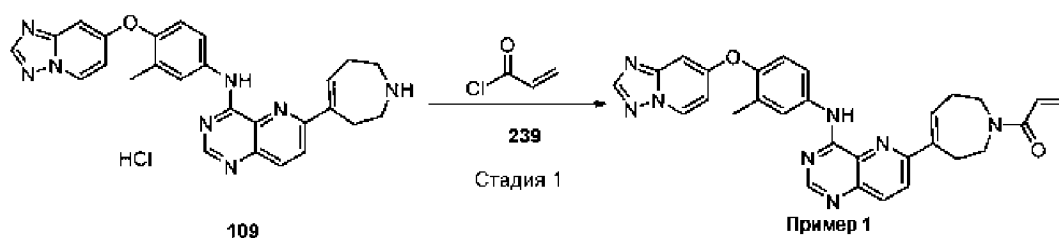
#### Общий способ для конечного аналога IM-LXIII

##### Условие сопряжения A:



**Стадия 1:** К перемешанной смеси промежуточного соединения **IM-LXIV** (1,00 эквив.) и ТЕА (3,00 эквив.) в ДХМ при 0°C добавляли по каплям акрилоилхлорид **IM-LXV** (1,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции и затем разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой на C18 силикагеле (5-65% ацетонитрила в H<sub>2</sub>O (с содержанием 0,05% TFA)) с получением требуемого конечного продукта **IM-LXIII**.

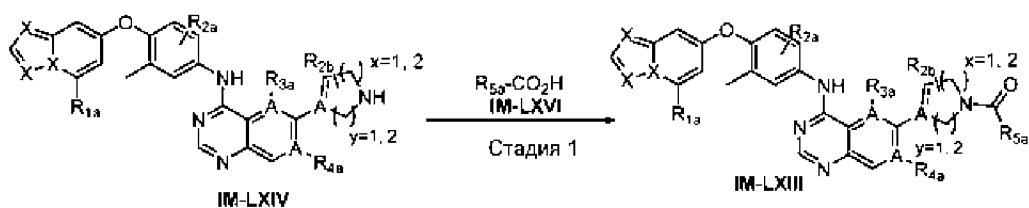
**Синтез** **1-(4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-ил)проп-2-ен-1-она** **Пример 1**



**Стадия 1:** К перемешанной смеси N-(3-метил-4-[[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)-6-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида **109** (110,00 мг, 0,22 ммоль, 1,00 эквив.) и ТЕА (66,66 мг, 0,66 ммоль, 3,00 эквив.) в ДХМ (4,00 мл) при 0°C добавляли по каплям акрилоилхлорид **239** (19,80 мг, 0,22 ммоль, 1,00 эквив.). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч и затем разбавляли H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH

в ДХМ) и далее очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (система  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением 1-(4-[4-((3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,3,6,7-тетрагидроазепин-1-ил)проп-2-ен-1-она **Пример 1** (20,9 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  9,82 (brs, 1H), 8,92 (д,  $J = 9,0$  Гц 1H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,19-8,08 (м, 2H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,92-6,74 (м, 2H), 6,17-6,08 (м, 1H), 5,72-5,64 (м, 1H), 4,34 (дд,  $J = 9,6, 5,1$  Гц, 2H), 3,88-3,67 (м, 2H), 3,26-2,96 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,06-1,89 (м, 2H). МС (ИЭР,  $m/z$ ): 519 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ , ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,45 мин; МС (ИЭР,  $m/z$ ): 519,15 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

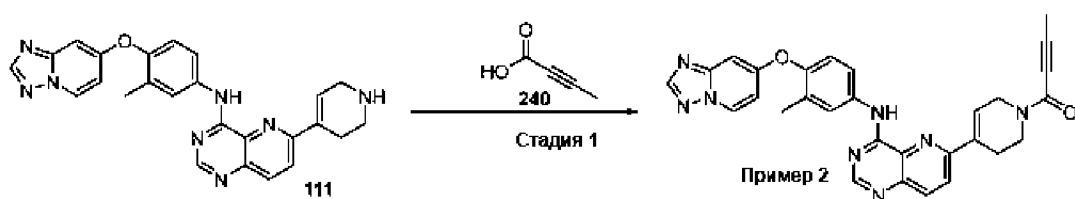
### Условие сопряжения В:



**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-LXIV** (1,00 эквив.), карбоновой кислоты **IM-LXVI** (1,20 эквив.),  $\text{NATU}$  (1,50 эквив.) и  $\text{DIEA}$  (3,00 эквив.) в ДМФ перемешивали при температуре окружающей среды до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  3 раза. Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (система  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) до требуемого конечного продукта **IM-LXIII**.

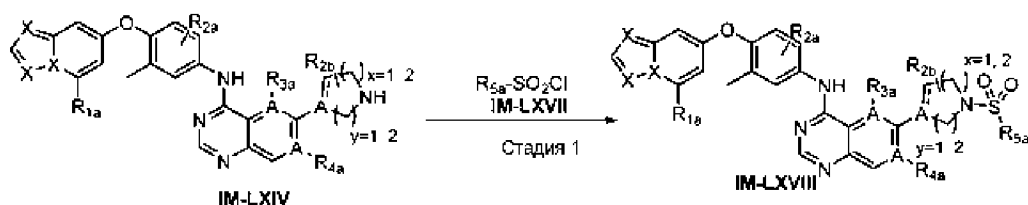
### Синтез

**1-(4-(4-((4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)бут-2-ин-1-она **Пример 2****



Смесь N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида **111** (107,89 мг, 0,222 ммоль, 1,00 эквив.), бут-2-иновой кислоты **240** (22,39 мг, 0,266 ммоль, 1,20 эквив.), НАТУ (126,60 мг, 0,333 ммоль, 1,50 эквив.) и DIEA (86,07 мг, 0,666 ммоль, 3,00 эквив.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (система NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением 1-(4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)бут-2-ин-1-она **Пример 2** (45,5 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ9,84 (с, 1H), 8,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,21-8,14 (м, 2H), 8,04-7,95 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,80 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,56-4,25 (м, 2H), 4,02-3,74 (м, 2H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,10-2,02 (м, 3H). ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,49 мин; ЖХМС (ИЭР, m/z): 517 [M + H]<sup>+</sup>,

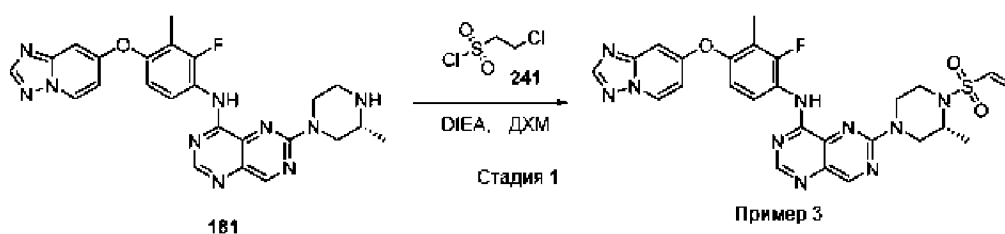
### Условие сопряжения С:



**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-LXIV** (1,00 эквив.), сульфонилхлорида **IM-LXVII** (1,20 эквив.) и DIEA (3,00 эквив.) в ДХМ перемешивали при -10°C до завершения реакции. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ до требуемого конечного продукта **IM-LXVIII**.

**Синтез (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метил-4-(винилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин, Пример 3.**

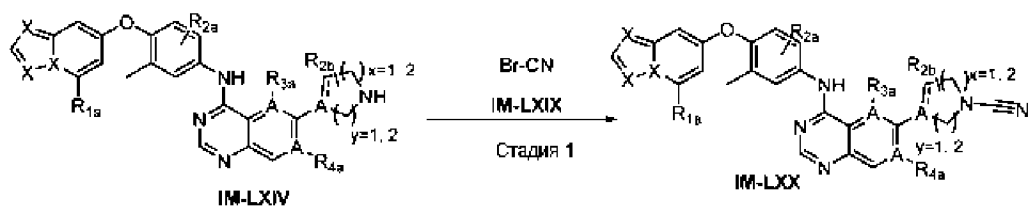




**Стадия 1:** К перемешанной смеси (*R*)-*N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-амин (79 мг, неочищенного) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (0,2 мл) и 2-хлорацетилхлорид **241** (23 мг, 0,14 ммоль) последовательно при  $-10^{\circ}\text{C}$ . Затем полученную смесь перемешивали при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ ( $3 \times 5$  мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью преп.-ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/15, об./об.) и преп.-ВЭЖХ (колонка: AZZOTA C18 GEMINI 250\*20 мм 10 мкм, MeCN в  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (8,1 мг, выход 10,3% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,64 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,83 (т,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,19 – 7,12 (м, 1H), 7,07 (дд,  $J = 7,5, 2,6$  Гц, 1H), 6,95 – 6,86 (м, 2H), 6,14 (д,  $J = 16,4$  Гц, 1H), 6,07 (д,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 4,82 (д,  $J = 39,2$  Гц, 2H), 4,08 (дт,  $J = 6,4, 3,0$  Гц, 1H), 3,59 – 3,50 (м, 1H), 3,41 – 3,36 (м, 1H), 3,30 – 3,18 (м, 2H), 2,17 (д,  $J = 1,9$  Гц, 3H), 1,19 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

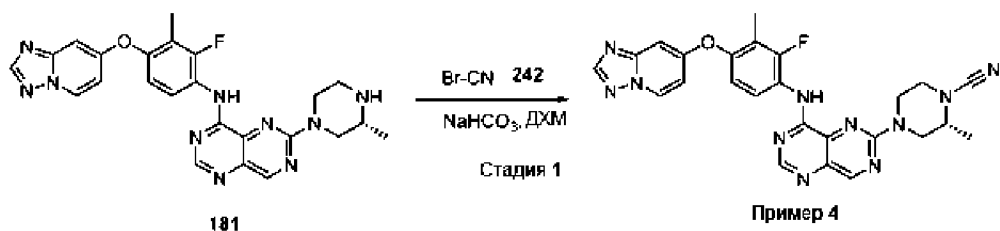
ЖХ/МС: Способ К; Время удерживания: 1,63 мин МС (ИЭР,  $m/z$ ): 577  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Условие сопряжения D:**



**Стадия 1:** Смесь промежуточного соединения **IM-LXIV** (1,00 эквив.) и  $\text{NaHCO}_3$  (5,00 эквив.) в ДХМ и воде перемешивали при  $0^\circ\text{C}$ . Бромистый циан (1,0 эквив.) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали всю ночь. После завершения смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью ДХМ 3 раза. Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ до требуемого конечного продукта **IM-LXX**.

**Синтез (R)-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбонитрила, Пример 4**



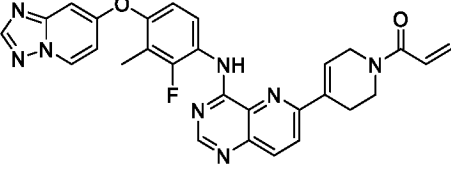
**Стадия 1:** К перемешанной смеси (*R*)-*N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-амин (65 мг, неочищенного) и  $\text{NaHCO}_3$  (50 мг, 0,6 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (3,6 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли бромистый циан **242** (14 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям при  $0^\circ\text{C}$ . Затем полученную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ ( $3 \times 5$  мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с

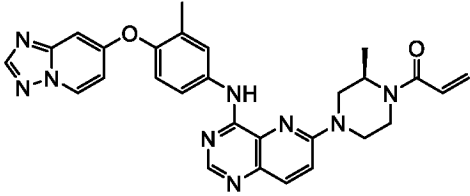
помощью преп.-ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/15, об./об.) и преп.-ВЭЖХ (колонка: AZZOTA C18 GEMINI 250\*20 мм 10 мкм, MeCN в H<sub>2</sub>O с 0,1% HCOOH) с получением требуемого продукта (15,7 мг, выход 26,17% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

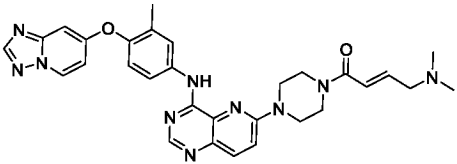
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,68 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 8,41 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,77 (т, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, *J* = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,77 (т, *J* = 14,5 Гц, 2H), 3,56 (д, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (м, 3H), 3,07 (дд, *J* = 13,4, 9,7 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,31 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H). ЖХ/МС: Способ G; Время удерживания: 1,28 мин МС (ИЭР, m/z): 512 [M + H]<sup>+</sup>

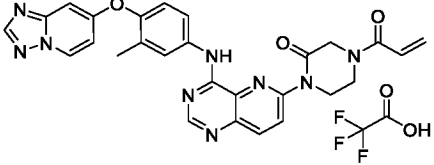
Следующие соединения, приведенные в **таблице 10**, получали указанным выше способом с использованием соответствующих исходных материалов.

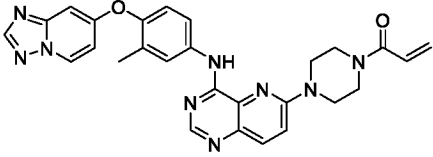
**Таблица 10:** Соединения

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
5	А	А	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 9,81-9,70 (м, 1H), 8,97 (д, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,26-8,17 (м, 2H), 8,16-8,01 (м, 1H), 7,19-7,13 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,97-6,80 (м, 2H), 6,22-6,11 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 4,51-4,28 (м, 2H), 3,94-3,73 (м, 2H), 2,95-2,79 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС: Способ А;          Время удерживания: 1,28 мин; МС (ИЭР, <math>m/z</math>): 523 [M + H]<sup>+</sup></p>

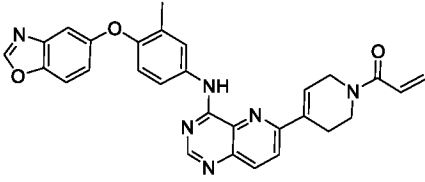
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
6	С	А	 <p data-bbox="603 1081 1074 1339">1-[(2R)-2-метил-4-{4-[(3-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил}пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1384"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,37 (с, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,02-7,92 (м, 3H), 7,58 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,92-6,78 (м, 2H), 6,17 (дд, <i>J</i> = 16,5, 2,4 Гц, 1H), 5,73 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 4,81-4,56 (м, 2H), 4,53-4,37 (м, 2H), 4,34-4,03 (м, 1H), 3,44 (д, <i>J</i> = 12,3 Гц, 1H), 3,25-3,07 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1420 1433 1619">ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 0,98 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 522 [M + H]<sup>+</sup></p>

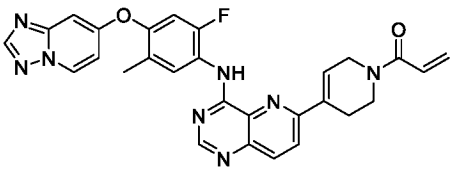
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
7	С	А	 <p data-bbox="608 846 1070 1205">(E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1160"> <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 9,39 (brs, 1H), 8,94 (д, <math>J = 7,2</math> Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06-7,93 (м, 3H), 7,60 (д, <math>J = 9,3</math> Гц, 1H), 7,23 (д, <math>J = 8,7</math> Гц, 1H), 7,03 (дд, <math>J = 7,5, 2,7</math> Гц, 1H), 6,79 (д, <math>J = 2,7</math> Гц, 1H), 6,71-6,63 (м, 2H), 3,92-3,82 (м, 4H), 3,80-3,68 (м, 4H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,33-2,14 (м, 9H).         </p> <p data-bbox="1102 1238 1433 1438">           ЖХМС: Способ В;            Время удерживания: 0,92 мин; МС (ИЭР, <math>m/z</math>): 5652 [M + H]<sup>+</sup> </p>

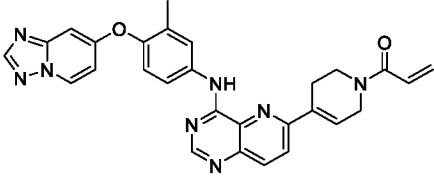
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
8	D	A	 <p data-bbox="608 987 1070 1294">1-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-4-(проп-2-еноил)пиперазин-2-он; трифторацетат</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1272"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 10,07 (brs, 1H), 8,96 (brs, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,51-8,44 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,29-8,22 (м, 1H), 7,97-7,83 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,24-7,09 (м, 1H), 7,04 (дд, <math>J = 7,6, 2,4</math> Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,81 (д, <math>J = 2,4</math> Гц, 1H), 6,28-6,18 (м, 1H), 5,84-5,74 (м, 1H), 4,63-4,53 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,52 (д, <math>J = 7,2</math> Гц, 2H).</p> <p data-bbox="1102 1346 1433 1603">ЖХМС: Способ С; Время удерживания: 0,78 мин; МС (ИЭР, <math>m/z</math>): 522 [M + H]<sup>+</sup>, 262 ([M + 2 H] / 2)<sup>+</sup>.</p>

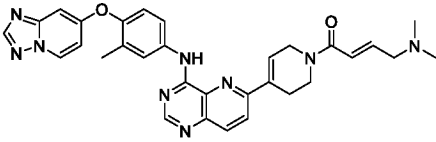
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
9	С	А	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,41 (с, 1H), 8,95 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,06-7,92 (м, 3H), 7,60 (д, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,79 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 6,21-6,14 (м, 1H), 5,77-5,72 (м, 1H), 3,95-3,81 (м, 4H), 3,79-3,73 (м, 4H), 2,21 (с, 3H).</p> <p>ЖХМС: Способ А;          Время удерживания: 1,35 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 508 [M + H]<sup>+</sup></p>

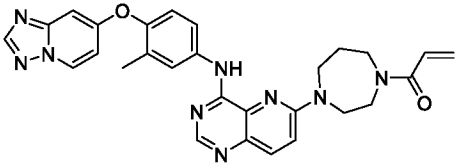


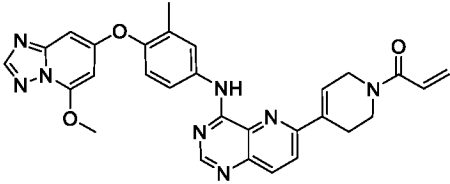
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
10	Е	А	 <p data-bbox="603 880 1077 1187">1-(4-(4-((4-(бензо[d]оксазол-5-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1108"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 9,79 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,16-8,13 (м, 2H), 7,92-7,84 (м, 2H), 7,78 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,13-6,87 (м, 4H), 6,22-6,12 (м, 1H), 5,78-5,70 (м, 1H), 4,34-4,43 (м, 2H), 3,83-3,85 (м, 2H), 2,94-2,90 (м, 2H), 2,26 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1182 1433 1384">ЖХМС: Способ D; Время удерживания: 1,20 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 505 [M + H]<sup>+</sup>.</p>

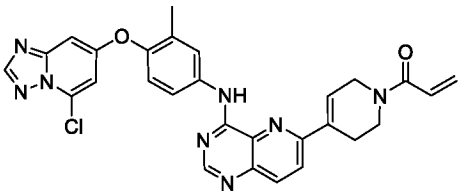
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
11	А	А	 <p data-bbox="603 898 1054 1205">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,86-9,77 (м, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26-8,15 (м, 2H), 8,06-7,93 (м, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 7,08-6,92 (м, 2H), 6,22-6,12 (м, 1H), 5,77-5,68 (м, 1H), 4,48-4,26 (м, 2H), 3,89-3,73 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1234 1433 1435">ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 1,02 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 523 [M + H]<sup>+</sup></p>

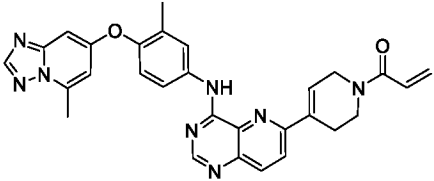
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
12	А	А	 <p data-bbox="608 1070 1070 1323">1-(4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1216"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (brs, 1H), 8,95 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,00 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,96-6,82 (м, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,22-6,10 (м, 1H), 5,76-5,69 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 3,93-3,76 (м, 2H), 2,93 (д, <i>J</i> = 20,8 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1350 1433 1547">ЖХМС: Способ С; Время удерживания: 0,68 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 505 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
13	А	А	 <p>(E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-ол</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 9,86 (с, 1H), 8,96-8,92 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 8,00-7,96 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,80 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,73-6,61 (м, 2H), 4,44-4,31 (м, 2H), 3,87-3,78 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 2H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 6H).</p> <p>ЖХМС: Способ А;          Время удерживания: 1,35 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 562 [M + H]<sup>+</sup>, 281 ([M + 2H]/2)<sup>+</sup>, 302 ([M + ацетонитрил + 2H]/2)<sup>+</sup>.</p>

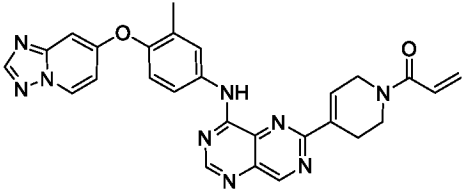
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
14	С	А	 <p data-bbox="603 952 1059 1205">1-(4-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 427 1430 1227"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,38 (brs, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,44 (д, <i>J</i> = 4,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,02-7,85 (м, 3H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,83-6,64 (м, 2H), 6,16-5,80 (м, 1H), 5,71-5,41 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 2H), 3,93-3,74 (м, 4H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,98-1,83 (м, 2H).</p> <p data-bbox="1102 1267 1430 1525">ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,36 мин; МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 522 [M + H]<sup>+</sup>, 262 ([M + 2H]/2)<sup>+</sup>.</p>

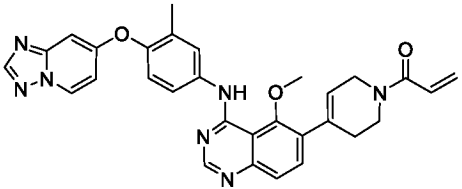
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
15	А	А	 <p data-bbox="603 898 1054 1256">1-(4-(4-(4-(5-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфениламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1272"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (с, 1H), 8,41 – 8,26 (м, 2H), 8,20 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,98 – 7,78 (м, 2H), 7,29 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 25,1 Гц, 1H), 6,96 – 6,76 (м, 1H), 6,64 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,28 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 5,82 (д, <i>J</i> = 10,9 Гц, 1H), 4,48 (д, <i>J</i> = 14,8 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H), 4,23 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,08 – 2,95 (м, 2H), 2,31 (с, 3H)</p> <p data-bbox="1102 1312 1433 1507">ЖХМС: Способ Г; Время удерживания: 2,22 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 535 [M + H]<sup>+</sup></p>

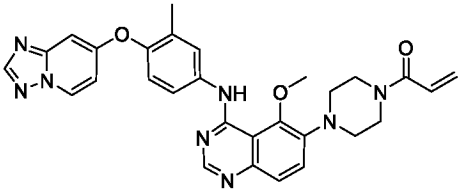
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
16	А	А	 <p data-bbox="603 898 1074 1261">1-(4-(4-((4-((5-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1216"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 8,12 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,97 – 7,93 (м, 2H), 7,31 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,99 (д, <i>J</i> = 21,7 Гц, 1H), 6,92 – 6,78 (м, 3H), 6,28 (д, <i>J</i> = 16,6 Гц, 1H), 5,81 (д, <i>J</i> = 10,6 Гц, 1H), 4,46 (д, <i>J</i> = 14,2 Гц, 2H), 3,96 (д, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 3,01 (д, <i>J</i> = 18,8 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1308 1433 1507">ЖХМС: Способ Г; Время удерживания: 2,22 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 539 [M + H]<sup>+</sup></p>

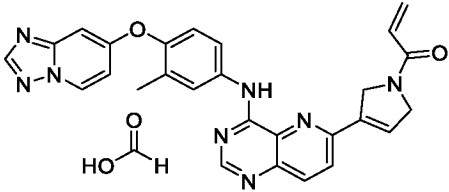
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
17	А	А	 <p data-bbox="603 898 1082 1263">1-(4-(4-((4-((5-Метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 421 1433 1279"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,85 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 – 8,13 (м, 2H), 8,03 – 7,95 (м, 2H), 7,23 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,96 – 6,81 (м, 1H), 6,69 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 5,75 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 4,39 (д, <i>J</i> = 34,8 Гц, 2H), 3,91 – 3,79 (м, 2H), 2,93 (д, <i>J</i> = 20,8 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1317 1433 1518">ЖХМС: Способ Е; Время удерживания: 1,25 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 519 [M + H]<sup>+</sup></p>

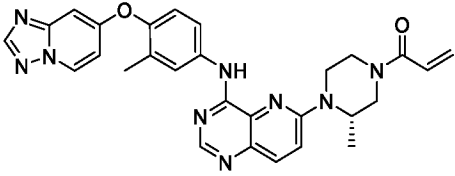


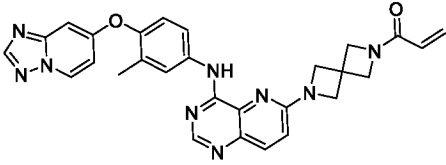
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
18	F	A	 <p data-bbox="603 954 1070 1261">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1430 1323"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,13 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 2H), 7,54 (д, <i>J</i> = 21,6 Гц, 1H), 7,29 – 7,24 (м, 1H), 7,05 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,83 (м, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> = 16,6 Гц, 1H), 5,75 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,3 Гц, 1H), 4,43 (д, <i>J</i> = 40,3 Гц, 2H), 3,85 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 2,92 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1361 1430 1563">ЖХМС: Способ E; Время удерживания: 1,28 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 506 [M + H]<sup>+</sup></p>

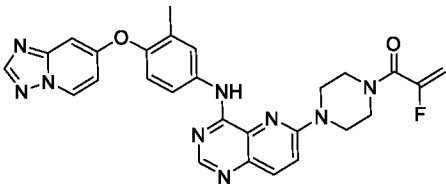
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
19	G	A	 <p data-bbox="603 1032 1066 1339">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-метоксихиназолин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1435"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,24 (с, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,95 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,98 – 6,82 (м, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> = 16,4 Гц, 1H), 6,11 – 6,04 (м, 1H), 5,77 – 5,71 (м, 1H), 4,29 (д, <i>J</i> = 38,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,88 – 3,78 (м, 2H), 2,69 – 2,53 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1529 1433 1727">ЖХМС: Способ E; Время удерживания: 1,01 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 534 [M + H]<sup>+</sup></p>

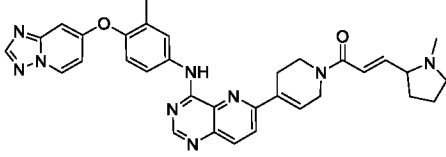
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
20	ч	А	 <p data-bbox="603 1061 1066 1317">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-метоксихиназолин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1435"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,36 (с, 1H), 8,92 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,97 (дд, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,88 (дд, <i>J</i> = 16,7, 10,4 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,16 (дд, <i>J</i> = 16,6, 2,3 Гц, 1H), 5,73 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,80 (с, 4H), 3,15 (с, 4H), 2,20 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1529 1433 1727">ЖХМС: Способ Е; Время удерживания: 0,80 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 537 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
21	А	А	 <p data-bbox="603 1048 1077 1361">1-(3-[4-[(3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси]фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]-2,5-дигидропиррол-1-ил)проп-2-ен-1-она формиат</p>	<p data-bbox="1101 414 1436 1265"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,90 (brs, 1H), 8,94 (дд, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35-8,23 (м, 1H), 8,22-8,14 (м, 1H), 8,06-7,86 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,03 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,92-6,60 (м, 2H), 6,33-6,17 (м, 1H), 5,86-5,69 (м, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,48 (с, <i>J</i> = 3,2 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1101 1400 1436 1758">ЖХМС: Способ F; Время удерживания: 1,16 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 491 [M + H]<sup>+</sup> 246 ([M + 2 H] / 2)<sup>+</sup>, 267 ([M + H + ацетонитрил] / 2)<sup>+</sup>.</p>

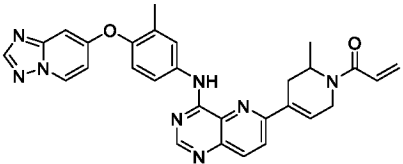
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
22	С	А	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,35 (с, 1H), 8,94 (дд, <i>J</i> = 7,5, 0,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 3H), 7,53 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,90-6,85 (м 1H), 6,79-6,78 (м, 1H), 6,16 (д, <i>J</i> = 18,0 Гц, 1H), 5,76 (дд, <i>J</i> = 12,0, 2,4 Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,59-4,01 (м, 3H), 3,64-3,34 (м, 1H), 3,31-2,87 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,11 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H).  ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 0,99 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 522 [M + H] <sup>+</sup>

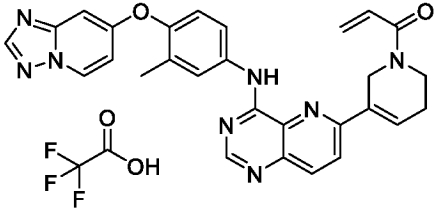
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
23	С	А	 <p data-bbox="603 936 1075 1243">1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,81 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,92-7,77 (м, 3H), 7,11 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,96 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,92-6,89 (м, 1H), 6,67 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 6,25-6,16 (м, 1H), 6,02-5,96 (м, 1H), 5,59-5,54 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,26 (с, 4H), 4,06 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1236 1433 1496">ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 0,93 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 520 [M + H]<sup>+</sup> 260 ([M + 2H]/2)<sup>+</sup>.</p>

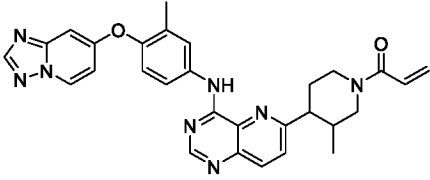
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
24	С	В	 <p data-bbox="619 943 1066 1200">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1106"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 9,37 (с, 1H), 8,92 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,02-7,89 (м, 3H), 7,56 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,01 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,76 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 5,38-5,17 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,92-3,89 (м, 4H), 3,71-3,69 (м, 4H), 2,18 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1182 1433 1384">ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 1,03 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 526 [M + H]<sup>+</sup></p>

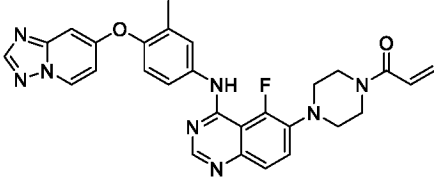
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
25	А	А	 <p>(E)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-3-(1-метилпирролидин-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,73 (с, 1H), 8,88-8,79 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 2H), 7,89-7,87 (м, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,02-6,88 (м, 2H), 6,69 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 6,63-6,33 (м, 2H), 4,30-4,21 (м, 2H), 3,90-3,75 (м, 2H), 2,93-2,82 (м, 3H), 2,66-2,63 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 7H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,61-1,58 (м, 2H), 1,45-1,42 (м, 1H). ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 0,99 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 588 [M + H] <sup>+</sup> , 294 ([M + 2H]/2) <sup>+</sup> , 315 ([M + 2H + ацетонитрил]/2) <sup>+</sup> .

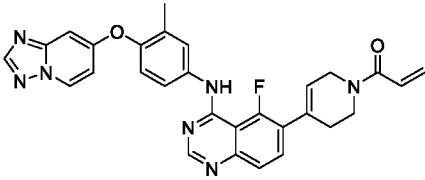


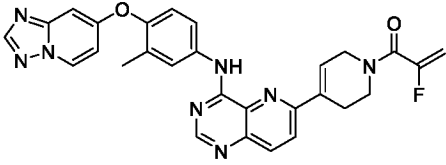
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
26	А	А	 <p data-bbox="603 904 1078 1211">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,72 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 8,83 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,14-8,00 (м, 2H), 8,02-7,95 (м, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7,00-6,75 (м, 3H), 6,69 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,63-5,89 (м, 1H), 5,25-4,10 (м, 3H), 3,11-2,61 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,35-0,96 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1238 1433 1435">ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 1,03 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 519 [M + H]<sup>+</sup></p>

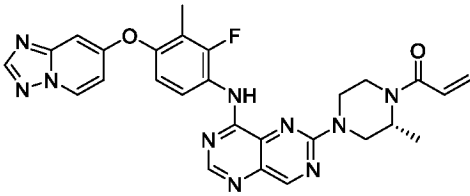
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
27	А	А	 <p data-bbox="603 958 1075 1272">1-(3-{4-[3-метил-4-{{1,2,4}триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил}-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил)проп-2-ен-1-она трифторацетат</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11,01 (brs, 1H), 9,01-8,88 (м, 2H), 8,48-8,32 (м, 2H), 8,25 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 2H), 7,31 (д, <i>J</i> = 17,6 Гц, 2H), 7,22-7,01 (м, 2H), 7,00-6,79 (м, 2H), 6,26-6,14 (м, 1H), 5,82-5,71 (м, 1H), 4,83 (д, <i>J</i> = 20,4 Гц, 2H), 3,83-3,72 (м, 2H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,26 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1238 1433 1435">ЖХМС: Способ D; Время удерживания: 1,32 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 505 [M + H]<sup>+</sup></p>

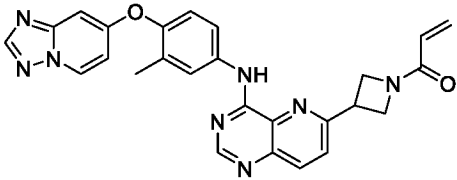
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
28	В	А	 <p data-bbox="603 1104 1062 1413">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1547"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,79 (с, 1H), 8,95 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,08-7,95 (м, 2H), 7,87 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,95-6,83 (м, 1H), 6,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 6,20-6,09 (м, 1H), 5,76-5,63 (м, 1H), 4,82-4,49 (м, 1H), 4,33-4,05 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 2H), 3,17-3,00 (м, 1H), 2,86-2,69 (м, 1H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,00-1,89 (м, 1H), 0,59 (д, J = 6,9 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1624 1433 1827">ЖХМС: Способ D; Время удерживания: 1,09 мин. МС (ИЭР, m/z): 521 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
29	I	A	 <p data-bbox="603 958 1075 1211">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1328"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,19 (д, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,83-7,79 (м, 2H), 7,74 (т, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 7,27 – 7,16 (м, 1H), 7,04 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,90 (дд, <i>J</i> = 16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,18 (дд, <i>J</i> = 16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,74 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 3,83 – 3,72 (м, 4H), 3,21 – 3,16 (м, 4H), 2,20 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1406 1433 1603">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,64 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 525 [M + H]<sup>+</sup></p>

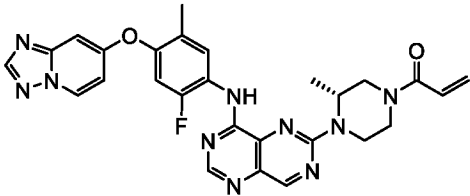
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
30	J	A	 <p data-bbox="603 925 1082 1234">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1328"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,24 (д, <i>J</i> = 13,6 Гц, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, <i>J</i> = 11,2, 2,4 Гц, 2H), 7,63 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,03 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,6 Гц, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> = 16,4 Гц, 2H), 5,74 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,30 (д, <i>J</i> = 38,6 Гц, 2H), 3,87 – 3,76 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,60 (д, <i>J</i> = 20,0 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1402 1433 1603">ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 3,26 мин. МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 522 [M + H]<sup>+</sup></p>

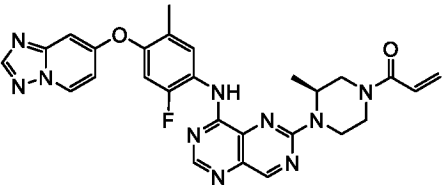
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
31	А	В	 <p data-bbox="619 840 1061 1153">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1107 427 1428 1064"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,86 (brs, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,19 (с, 2H), 8,04-7,97 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,13-7,01 (м, 2H), 6,81 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 5,44-5,16 (м, 2H), 4,33-4,30 (м, 2H), 3,82 (т, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1107 1176 1428 1377">ЖХМС: Способ С; Время удерживания: 0,90 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 523 [M + H]<sup>+</sup></p>

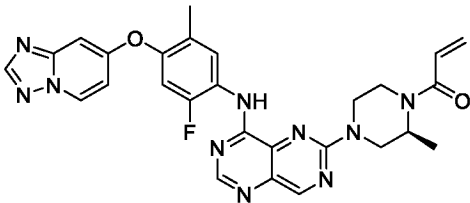
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
32	К	А	 <p>(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,64 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 7,95 – 7,83 (м, 1H), 7,16 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,10 – 7,05 (м, 1H), 6,97 – 6,93 (м, 1H), 6,92 – 6,83 (м, 1H), 6,21 – 6,11 (м, 1H), 5,79 – 5,69 (м, 1H), 4,96 – 4,46 (м, 4H), 3,67 – 3,61 (м, 2H), 3,20 – 3,15 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,21 – 1,13 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС: Способ Н;          Время удерживания: 1,31 мин МС (ИЭР, m/z): 541 [M + H]<sup>+</sup></p>

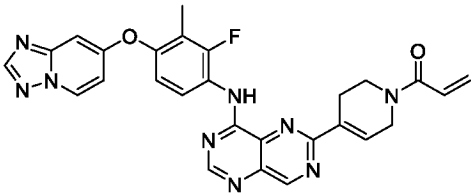
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
33	Е	А	 <p data-bbox="603 981 1061 1234">1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1323"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,96 (brs, 1H), 8,95 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 8,00-7,88 (м, 3H), 7,26 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,47-6,38 (м, 1H), 6,16 (дд, <i>J</i> = 16,0, 2,8 Гц, 1H), 5,71 (дд, <i>J</i> = 10,8, 2,4 Гц, 1H), 4,76-4,64 (м, 2H), 4,47-4,28 (м, 3H), 2,22 (с, 3H). МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 479 (M + H)<sup>+</sup>.</p> <p data-bbox="1102 1361 1433 1563">ЖХМС: Способ В; Время удерживания: 0,86 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 479 [M + H]<sup>+</sup></p>

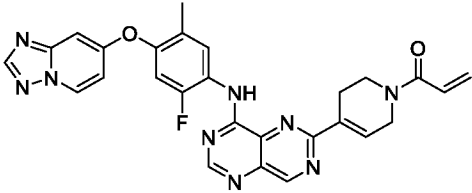


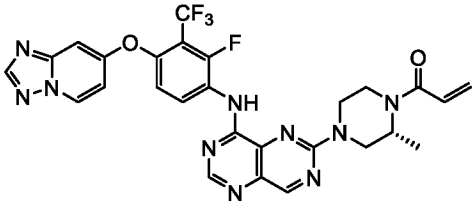
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
34	К	А	 <p>(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (с, 1H), 9,19 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 9,02 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,45 (д, <i>J</i> = 4,6 Гц, 2H), 7,92 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,87 (м, 2H), 6,24 (д, <i>J</i> = 16,5 Гц, 1H), 5,79 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,1 Гц, 1H), 5,37 – 5,06 (м, 1H), 4,94 – 4,72 (м, 1H), 4,45 (дд, <i>J</i> = 50,1, 13,0 Гц, 1H), 4,28 – 4,02 (м, 1H), 3,68 – 3,40 (м, 1H), 3,31 – 2,92 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,20 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 3H).  ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,92 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 541 [M + H] <sup>+</sup>


Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
35	К	А	 <p data-bbox="600 1010 1075 1368">(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1435"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 7,88 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,34 (д, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,98 – 6,85 (м, 2H), 6,25 – 6,14 (м, 1H), 5,80 – 5,71 (м, 1H), 5,25 – 5,02 (м, 1H), 4,89 – 4,68 (м, 1H), 4,42 (дд, <i>J</i> = 49,7, 12,8 Гц, 1H), 4,27 – 3,99 (м, 1H), 3,58 – 3,41 (м, 1H), 3,22 – 2,84 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1514 1394 1715">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,97 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 541 [M + H]<sup>+</sup></p>

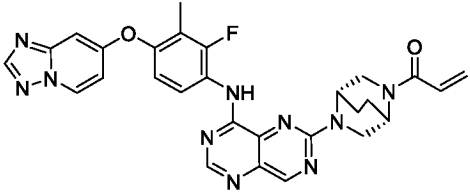
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
36	К	А	 <p data-bbox="603 981 1074 1344">(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 7,86 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 16,6, 10,5 Гц, 1H), 6,21 – 6,11 (м, 1H), 5,77 – 5,70 (м, 1H), 5,00 – 4,72 (м, 2H), 4,70 – 3,87 (м, 2H), 3,44 – 3,38 (м, 1H), 3,27 – 2,92 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,17 (м, 3H). LCMS: Способ Н; Время удерживания: 1,31 мин МС (ИЭР, m/z): 541 [M + H] <sup>+</sup>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
37	F	A	 <p data-bbox="603 1003 1075 1305">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 427 1433 1339"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,07 (д, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,90 – 7,78 (м, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> = 19,3 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,81 (м, 2H), 6,16 (д, <i>J</i> = 16,7 Гц, 1H), 5,73 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,3 Гц, 1H), 4,39 (д, <i>J</i> = 24,8 Гц, 2H), 3,89 – 3,79 (м, 2H), 2,87 (д, <i>J</i> = 17,0 Гц, 2H), 2,18 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1379 1433 1576">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,63 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 524 [M + H]<sup>+</sup></p>

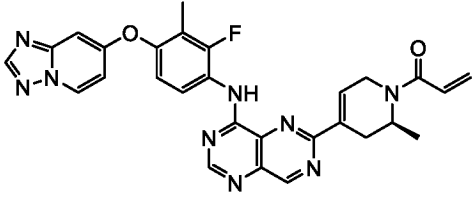
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
38	F	A	 <p data-bbox="603 896 1077 1198">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1101 414 1428 1265"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,85 (т, <i>J</i> = 10,3 Гц, 1H), 7,50 (д, <i>J</i> = 19,6 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 6,99 – 6,82 (м, 2H), 6,18 (д, <i>J</i> = 16,6 Гц, 1H), 5,74 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,1 Гц, 1H), 4,43 (д, <i>J</i> = 42,0 Гц, 2H), 3,89 – 3,81 (м, 2H), 2,93 – 2,83 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1101 1310 1428 1512">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,81 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 524 [M + H]<sup>+</sup></p>

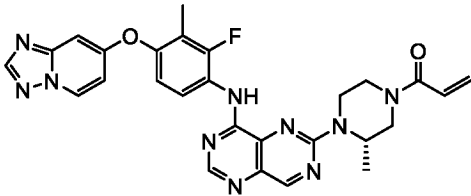
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
39	К	А	 <p data-bbox="603 952 1077 1317">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 414 1433 1272"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,76 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,02 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 16,5, 10,3 Гц, 1H), 6,21 – 6,13 (м, 1H), 5,76 – 5,70 (м, 1H), 4,90 – 4,15 (м, 4H), 3,44 – 3,35 (м, 2H), 3,22 – 3,14 (м, 1H), 1,20 – 1,11 (м, 3H)</p> <p data-bbox="1102 1346 1433 1550">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: XX мин МС (ИЭР, m/z): 595 [M + H]<sup>+</sup></p>

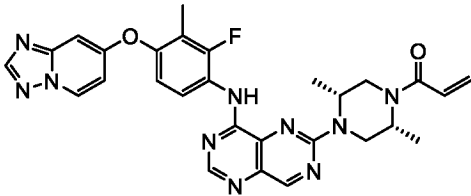
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
40	К	А	 <p>относительная стереохимия</p> <p>1-(4-{8-[(2-фтор-3-метил-4-[[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил}-2,3-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,03-7,94 (м, 1H), 7,15 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,12 (дд, J = 16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 5,06-4,96 (м, 1H), 4,61-4,49 (м, 2H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 2H), 2,17 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 1,37-1,32 (м, 6H)</p> <p>ЖХМС: Способ I;          Время удерживания: 1,15 мин МС (ИЭР, m/z): 555 [M + H]<sup>+</sup></p>

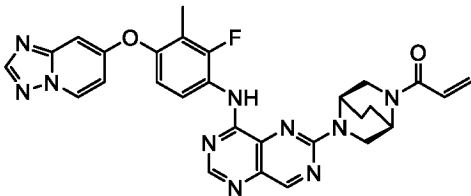
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
41	К	А	 <p data-bbox="603 887 1074 1249">1-((1S,4S)-5-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1107 416 1428 1211"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,69-9,27 (м, 1H), 9,19-9,09 (м, 1H), 9,03-8,92 (м, 1H), 8,46-8,35 (м, 2H), 8,18-7,79 (м, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,90-6,55 (м, 1H), 6,25-6,12 (м, 1H), 5,76-5,66 (м, 1H), 5,43-5,11 (м, 1H), 4,86-4,54 (м, 1H), 3,90-3,77 (м, 3H), 3,69-3,60 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,02-1,81 (м, 4H)</p> <p data-bbox="1107 1294 1428 1491">ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,01 мин МС (ИЭР, m/z): 553 [M + H]<sup>+</sup></p>

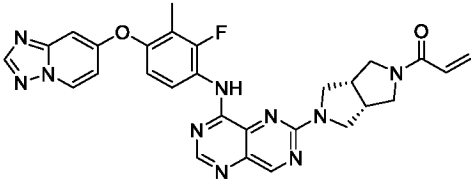


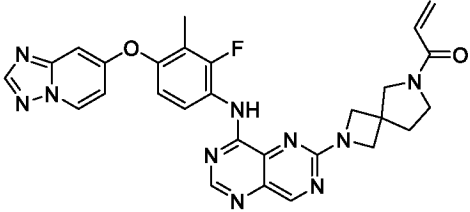
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
42	F	A	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (brs, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,99 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,56-7,46 (м, 1H), 7,16 (дд, J = 1,5, 9,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 2,7, 7,5 Гц, 1H), 7,18-6,85 (м, 2H), 6,18 (дд, J = 2,1, 16,5 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 2,4, 10,5 Гц, 1H), 5,17-4,69 (м, 2H), 4,22-3,81 (м, 1H), 3,13 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 2,80-2,64 (м, 1H), 2,19 (д, J = 2,1 Гц, 3H), 1,26-1,10 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС: Способ А;          Время удерживания: 1,04 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H]<sup>+</sup></p>

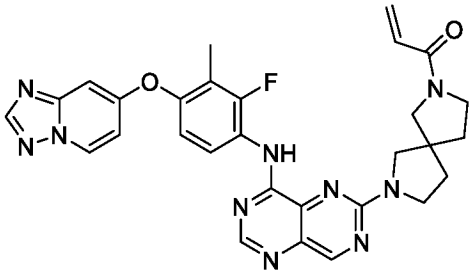
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
43	К	А	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,58 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5, 1H), 8,42 (с, 2H), 7,99-7,84 (м, 1H), 7,15 (дд, <i>J</i> = 9,0, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 7,01-6,83 (м, 2H), 6,21 (д, <i>J</i> = 16,5 Гц, 1H), 5,76 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 5,23-5,03 (м, 1H), 4,86-4,62 (м, 1H), 4,55-4,30 (м, 1H), 4,25-4,02 (м, 1H), 3,60-2,89 (м, 3H), 2,17 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 3H), 1,17 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H)  ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,05 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 541 [M + H] <sup>+</sup>

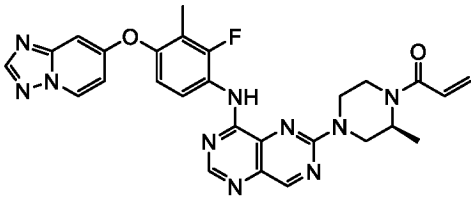
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
44	К	А	 <p>1-[(2R,5R)-4-{8-[(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил}-2,5-диметилпиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,12 (д, <i>J</i> = 16,4 Гц, 1H), 5,67 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,60-4,16 (м, 3H), 3,24 (д, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 2,17 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 3H), 1,26 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H), 1,21 (с, 3H)</p> <p>ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,08 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 555 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
45	К	А	 <p data-bbox="603 947 1075 1310">1-((1R,4R)-5-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1272"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,70-9,32 (м, 1H), 9,18-9,12 (м, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,50-8,36 (м, 2H), 8,21-7,78 (м, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,94 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,91-6,56 (м, 1H), 6,25-6,11 (м, 1H), 5,78-5,66 (м, 1H), 5,43-5,10 (м, 1H), 4,87-4,54 (м, 1H), 4,01-3,71 (м, 3H), 3,69-3,60 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,10-1,78 (м, 4H).</p> <p data-bbox="1102 1346 1433 1547">ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,04 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 553 [M + H]<sup>+</sup></p>

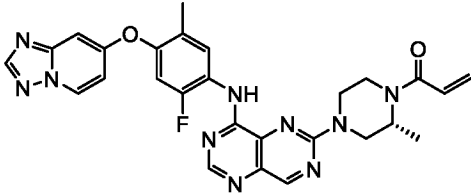
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
46	К	А	 <p data-bbox="603 880 1075 1245">1-((3aR,6aS)-5-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1216"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,85 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,30 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,11-6,87 (м, 2H), 6,81 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,51-6,42 (м, 1H), 6,01 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 5,63-5,45 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 3H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,53-3,40 (м, 3H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,04 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1491">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,97 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 553 [M + H]<sup>+</sup></p>

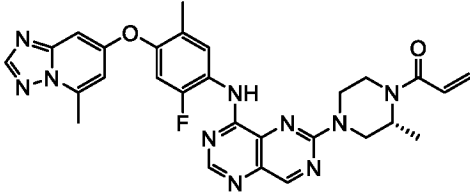
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
47	К	А	 <p data-bbox="603 981 1074 1285">1-(2-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1107 416 1428 1323"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,31 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 9,15 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,50-8,39 (м, 2H), 8,24-8,14 (м, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,66-6,51 (м, 1H), 6,16 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 5,69 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 4,25-4,14 (м, 4H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 4H)</p> <p data-bbox="1107 1402 1428 1603">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,96 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 553 [M + H]<sup>+</sup></p>

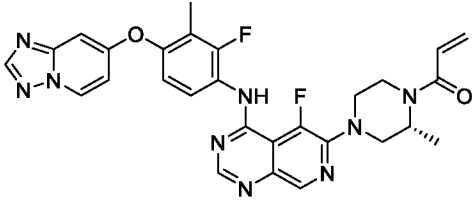
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
48	К	А	 <p data-bbox="603 952 1074 1265">1-(7-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1107 414 1428 1220"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,33 (д, <i>J</i> = 14,4 Гц, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,97 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 2H), 8,20-8,02 (м, 1H), 7,14 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 6,68-6,53 (м, 1H), 6,21-6,10 (м, 1H), 5,73-5,61 (м, 1H), 3,84-3,60 (м, 6H), 3,56 -3,48 (м, 2H), 2,16 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 3H), 2,11-1,90 (м, 4H).</p> <p data-bbox="1107 1288 1428 1489">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,01 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 567 [M + H]<sup>+</sup></p>

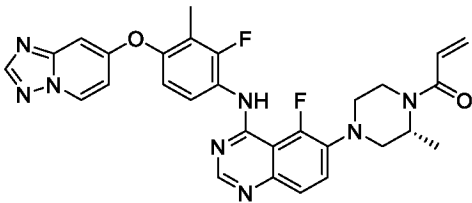
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
49	К	А	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,63 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 4,2 Гц, 2H), 7,88 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,10 – 7,06 (м, 1H), 6,94 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,92 – 6,84 (м, 1H), 6,20 – 6,13 (м, 1H), 5,76 – 5,71 (м, 1H), 4,94 – 4,43 (м, 4H), 3,51 – 3,48 (м, 2H), 3,22 – 3,16 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,21 – 1,13 (м, 3H). ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,39 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 541 [M + H] <sup>+</sup>

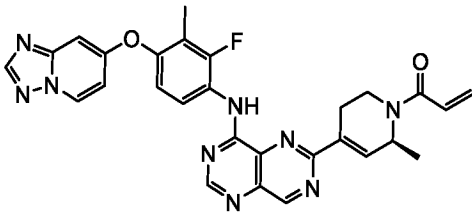


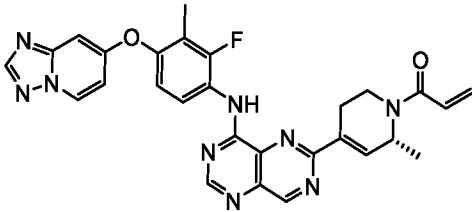
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
50	К	А	 <p data-bbox="603 994 1075 1375">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1330"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,97 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,86 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 7,05 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, <i>J</i> = 16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,15 (дд, <i>J</i> = 16,6, 2,0 Гц, 1H), 5,72 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,2 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,71 – 3,98 (м, 2H), 3,37 (д, <i>J</i> = 12,4 Гц, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,16 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1458 1433 1653">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,75 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 541 [M + H]<sup>+</sup></p>

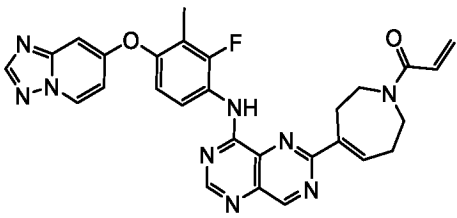
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
51	К	А	 <p data-bbox="603 920 1074 1279">(R)-1-(4-(8-((2-фтор-5-метил-4-((5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)фенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1426 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> = 9,8 Гц, 2H), 7,86 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (д, <i>J</i> = 10,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,93 – 6,76 (м, 2H), 6,16 (д, <i>J</i> = 16,3 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 4,90 – 3,53 (м, 6H), 3,23 – 3,08 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,26 – 1,08 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1238 1426 1435">ЖХМС: Способ Н; Время удерживания: 2,70 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 555 [M + H]<sup>+</sup></p>

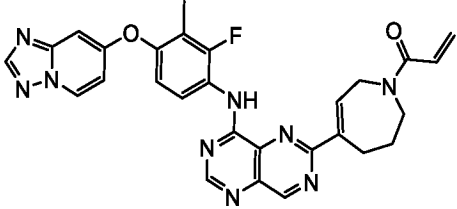
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
52	J	A	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-5-фторпиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 9,28 (с, 1H), 8,99 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,17-7,05 (м, 2H), 6,95 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,92-6,81 (м, 1H), 6,17 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 5,78-5,69 (м, 1H), 4,77-4,38 (м, 2H), 4,02-3,99 (м, 1H), 3,88-3,84 (м, 1H), 3,62-3,44 (м, 1H), 3,21-3,19 (м, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,33-1,25 (м, 3H).  ЖХМС: Способ D; Время удерживания: 1,18 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 558 [M + H] <sup>+</sup>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
53	I	A	 <p data-bbox="603 965 1077 1323">(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил) 2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1379"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,14 (д, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,86 (т, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,73 (т, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,64 (д, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7,12 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, <i>J</i> = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 6,94 (д, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 6,86 (дд, <i>J</i> = 16,4, 10,5 Гц, 1H), 6,17 (д, <i>J</i> = 16,7 Гц, 1H), 5,73 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 4,87 – 4,05 (м, 2H), 3,49 – 3,43 (м, 3H), 3,09 – 2,86 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1458 1433 1653">ЖХМС: Способ H; Время удерживания: 1,10 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 557 [M + H]<sup>+</sup></p>

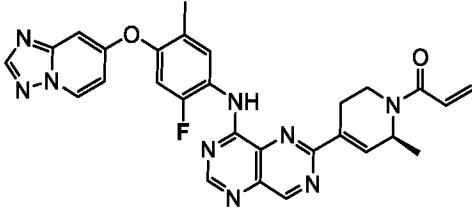
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
54	F	A	 <p data-bbox="603 1093 1077 1456">(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-6-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1547"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (шир. с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,99 (дд, J = 0,6, 7,5 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,5, 8,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 2,7, 7,5 Гц, 1H), 6,97-6,83 (м, 2H), 6,24-6,14 (м, 1H), 5,74 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 5,14-4,94 (м, 1H), 4,72-4,25 (м, 1H), 3,39-2,87 (м, 1H, перекрытие с H<sub>2</sub>O), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,61-2,40 (м, 1H, перекрытие с ДМСО), 2,19 (с, 3H), 1,39-1,31 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1621 1433 1827">ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,065 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H]<sup>+</sup></p>

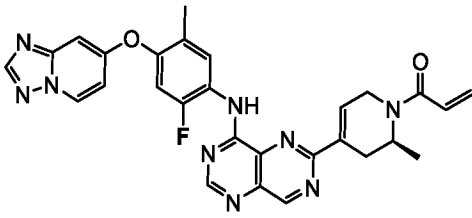
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
55	F	A	 <p data-bbox="603 1059 1077 1422">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-6-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1547"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,00 (шир. с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,99 (дд, J = 0,6, 7,5 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,92-7,82 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,17 (дд, J = 1,5, 8,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 2,7, 7,5 Гц, 1H), 6,97-6,83 (м, 2H), 6,24-6,14 (м, 1H), 5,74 (д, J = 10,2 Гц, 1H), 5,14-4,94 (м, 1H), 4,72-4,25 (м, 1H), 3,39-2,87 (м, 1H, перекрытие с H<sub>2</sub>O), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,61-2,40 (м, 1H, перекрытие с ДМСО), 2,19 (с, 3H), 1,39-1,31 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1624 1433 1827">ЖХМС: Способ А; Время удерживания: 1,065 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H]<sup>+</sup></p>

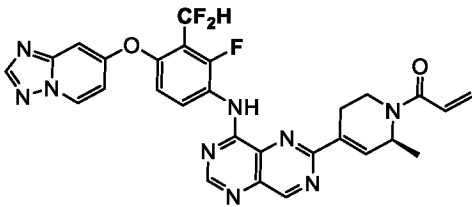
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
56	F	A	 <p data-bbox="603 920 1061 1227">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1216"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,10 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,99 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,80 – 7,66 (м, 2H), 7,16 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,90 – 6,82 (м, 1H), 6,15 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 5,70 (д, J = 12,2 Гц, 1H), 3,85 – 3,73 (м, 4H), 3,28 (д, J = 3,8 Гц, 2H), 2,67 (д, J = 5,3 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1489">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,08 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H]<sup>+</sup></p>

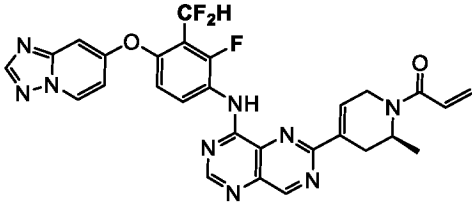
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
57	F	A	 <p data-bbox="603 1003 1061 1310">1-(5-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1384"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,08 (д, J = 11,9 Гц, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,98 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,80 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 16,6, 10,4 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 5,69 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 4,41 (дд, J = 25,0, 5,1 Гц, 2H), 3,93 – 3,69 (м, 2H), 3,14 – 3,00 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,01 – 1,91 (м, 2H).</p> <p data-bbox="1102 1458 1433 1653">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,07 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H]<sup>+</sup></p>

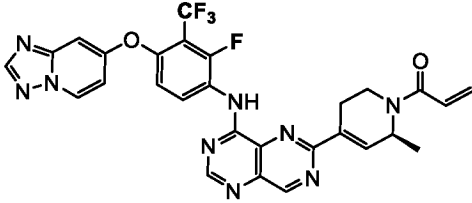


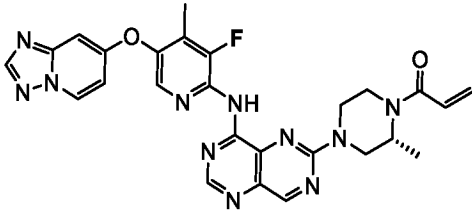
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
58	F	A	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-6-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,14 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,99 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,89 – 7,79 (м, 1H), 7,62 – 7,48 (м, 1H), 7,37 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,95 – 6,74 (м, 1H), 6,17 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 5,73 (д, J = 11,1 Гц, 1H), 5,22 – 4,62 (м, 2H), 4,29 – 3,72 (м, 1H), 3,17 (д, J = 17,5 Гц, 1H), 2,86 – 2,65 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,15 (д, J = 13,2 Гц, 3H).  ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,94 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H] <sup>+</sup>

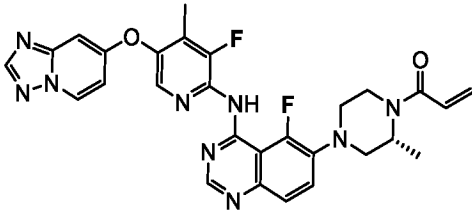
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
59	F	A	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,99 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,84 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36 (д, J = 10,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J = 24,3, 14,3 Гц, 1H), 6,19 (т, J = 17,4 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 5,04 (д, J = 77,0 Гц, 1H), 4,49 (дд, J = 179,2, 8,6 Гц, 1H), 3,20 – 2,88 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,36 (дд, J = 27,2, 5,7 Гц, 3H), 1,27 – 1,10 (м, 1H).</p> <p>ЖХМС: Способ G;          Время удерживания: ,132 мин МС (ИЭР, m/z): 538 [M + H]<sup>+</sup></p>

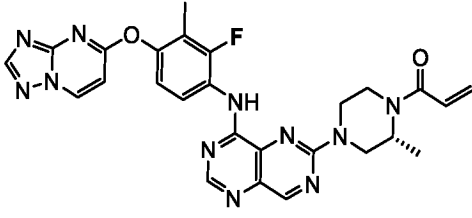
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
60	F	A	 <p data-bbox="603 891 1077 1254">1-[(2S)-4-(8-{[3-(дифторметил)-2-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил]амино}-[1,3]дiazино[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1220"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,02 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,09-8,98 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,16-8,01 (м, 1H), 7,64-7,32 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,01-6,83 (м, 1H), 6,27-6,11 (м, 1H), 5,81-5,67 (м, 1H), 4,76-4,20 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 1H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 1H), 1,46-1,22 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1489">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,00 мин МС (ИЭР, m/z): 574 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
61	F	A	 <p data-bbox="603 862 1077 1227">1-[(2S)-4-(8-{[3-(дифторметил)-2-фтор-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил]амино}-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 414 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,09 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,95-8,87 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,02-7,90 (м, 1H), 7,46-7,24 (м, 2H), 7,19-7,05 (м, 2H), 7,03-6,76 (м, 2H), 6,06-6,01 (м, 1H), 5,66-5,58 (м, 1H), 4,67-4,58 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 2H), 2,69-2,61 (м, 1H), 1,14-0,99 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1238 1433 1440">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,936 мин МС (ИЭР, m/z): 574 [M + H]<sup>+</sup></p>

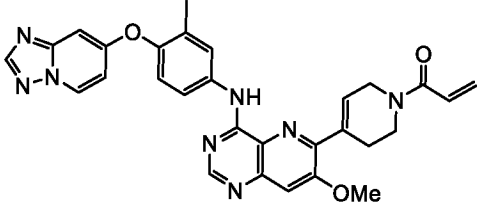
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
62	F	A	 <p data-bbox="603 913 1077 1283">(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1272"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,22 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,04 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,31-8,14 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42-7,29 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,00-6,78 (м, 1H), 6,29-6,09 (м, 1H), 5,81-5,63 (м, 1H), 5,21-4,90 (м, 1H), 4,76-4,23 (м, 1H), 3,26-3,10 (м, 1H), 3,09-2,78 (м, 1H), 2,76-2,56 (м, 1H), 1,49-1,27 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1350 1433 1547">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,11 мин МС (ИЭР, m/z): 592 [M + H]<sup>+</sup></p>

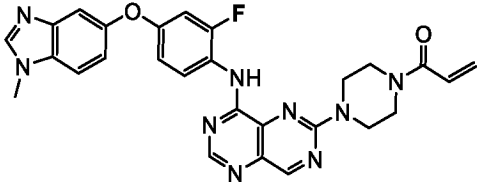
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
63	К	А	 <p>(R)-1-(4-(8-((5-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,31 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 9,01 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,17 – 7,14 (м, 1H), 7,12 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,91 – 6,82 (м, 1H), 6,16 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 5,75 – 5,71 (м, 1H), 4,83 – 4,36 (м, 4H), 3,19 – 3,11 (м, 3H), 2,26 – 2,24 (м, 3H), 1,25 – 1,22 (м, 3H).  ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,26 мин МС (ИЭР, m/z): 542 [M + H] <sup>+</sup>

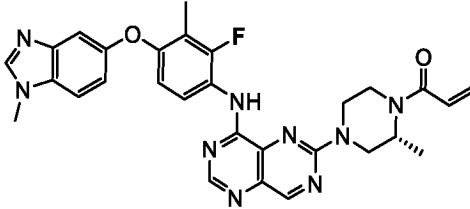
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
64	К	А	 <p>(R)-1-(4-(4-((5-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (с, 1H), 9,01 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,64 – 8,28 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,89 – 7,43 (м, 2H), 7,17 – 7,13 (м, 1H), 7,12 – 7,06 (м, 1H), 6,91 – 6,81 (м, 1H), 6,20 – 6,11 (м, 1H), 5,76 – 5,69 (м, 1H), 4,94 – 3,83 (м, 3H), 3,47 – 3,42 (м, 2H), 3,05 – 2,83 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).  ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 0,79 мин МС (ИЭР, m/z): 558 [M + H] <sup>+</sup>

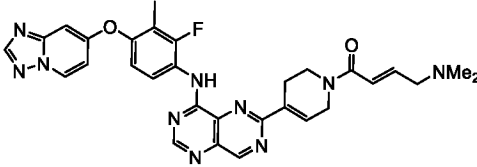
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
65	К	А	 <p data-bbox="603 896 1077 1254">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p data-bbox="1101 414 1428 1220"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (с, 1H), 9,38 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,80 (т, J = 8,7 Гц, 1H), 7,26 – 7,18 (м, 2H), 6,88 (дд, J = 16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,16 (дд, J = 16,8, 2,3 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 10,2, 2,2 Гц, 1H), 4,92 – 3,92 (м, 4H), 3,44 – 3,38 (м, 1H), 3,23 – 3,09 (м, 2H), 2,11 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1101 1288 1428 1489">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 0,76 мин МС (ИЭР, m/z): 542 [M + H]<sup>+</sup></p>

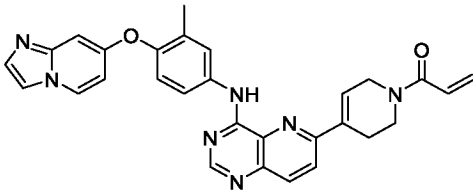


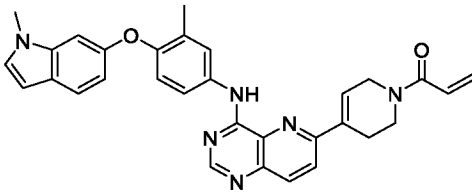
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
66	М	А	 <p data-bbox="603 936 1082 1249">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1272"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (brs, 1H), 8,93 (дд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 8,59 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,61 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,06-6,97 (м, 1H), 6,87-6,81 (м, 2H), 6,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,78-5,70 (м, 1H), 4,43-4,26 (м, 2H), 4,05-3,97 (м, 3H), 3,87-3,75 (м, 2H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,22-2,17 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1346 1433 1547">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,71 мин МС (ИЭР, m/z): 535 [M + H]<sup>+</sup></p>

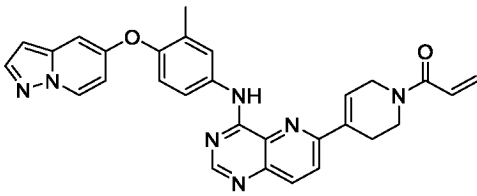
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
67	К	А	 <p data-bbox="603 884 1082 1131">1-{4-[8-({2-фтор-4-[(1-метил-1,3-бензодиазол-5-ил)окси]фенил}амино)пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил]пиперазин-1-ил}проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1107 414 1428 1108"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,64 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,67 (т, J = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,12 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 6,98-6,82 (м, 3H), 6,20 (дд, J = 16,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,75 (дд, J = 10,5 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,03-3,95 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,71-3,68 (м, 4H).</p> <p data-bbox="1107 1176 1428 1377">ЖХМС: Способ F; Время удерживания: 1,17 мин МС (ИЭР, m/z): 526 [M + H]<sup>+</sup></p>

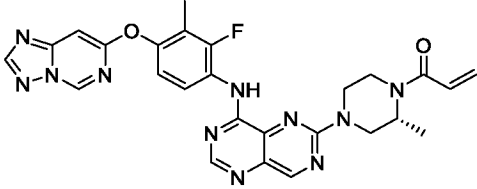
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
68	К	А	 <p data-bbox="603 974 1074 1288">1-[(2R)-4-[8-({2-фтор-3-метил-4-[(1-метил-1,3-бензодиазол-5-ил)окси]фенил}амино)пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 414 1433 1332"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,66-7,54 (м, 2H), 7,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,4 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,95-6,80 (м, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H), 6,16 (дд, J = 16,5 Гц, 2,4 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 10,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,89-4,12 (м, 5H), 3,86 (с, 3H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,24 (д, J = 2,1 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1400 1433 1601">ЖХМС: Способ F; Время удерживания: 1,33 мин МС (ИЭР, m/z): 554 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
69	F	B	 <p data-bbox="603 869 1082 1236">(E)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1216"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,06 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,89 – 7,78 (м, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> = 20,3 Гц, 1H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,08 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6,73 – 6,61 (м, 2H), 4,41 (д, <i>J</i> = 42,1 Гц, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,18 (д, 3H), 2,16 (с, 6H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1491">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 0,67 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 581 [M + H]<sup>+</sup></p>

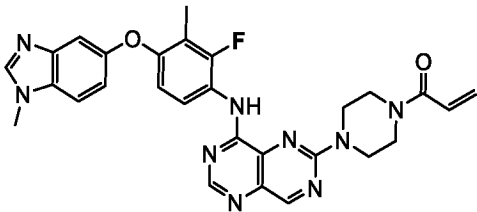
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
70	А	А	 <p data-bbox="603 992 1078 1301">1-(4-(4-((4-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1434 1384"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,85 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,55 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,21 – 8,16 (м, 2H), 7,98 – 7,91 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,44 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,21 – 7,15 (м, 1H), 7,08 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 7,03 – 6,83 (м, 1H), 6,81 (дд, J = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,17 (дд, J = 16,7, 2,1 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 34,4 Гц, 2H), 3,93 – 3,76 (м, 2H), 2,93 (д, J = 20,4 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1458 1434 1659">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 0,53 мин МС (ИЭР, m/z): 504 [M + H]<sup>+</sup></p>

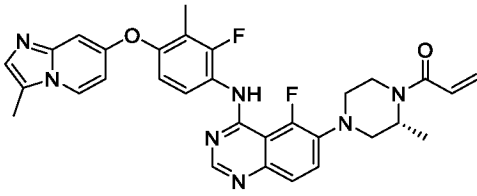
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
71	А	А	 <p data-bbox="603 1070 1077 1384">1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-индол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1547"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 8,53 (с, 1H), 8,19 – 8,11 (м, 1H), 8,07 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 18,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,90 – 6,79 (м, 2H), 6,76 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 6,40 (дд, J = 3,2, 0,9 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5,80 (дд, J = 10,5, 1,9 Гц, 1H), 4,44 (дд, J = 15,8, 3,3 Гц, 2H), 3,93 (q, J = 6,3, 5,9 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,97 (д, J = 18,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1621 1433 1827">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,42 мин МС (ИЭР, m/z): 517 [M + H]<sup>+</sup></p>

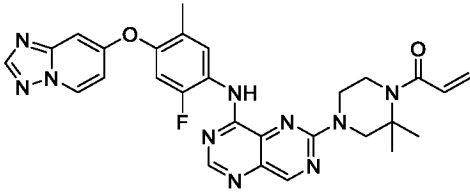
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
72	А	А	 <p data-bbox="603 965 1082 1272">1-(4-(4-((3-метил-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-5-илокси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1323"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,83 (с, 1H), 8,68 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,98 – 7,94 (м, 2H), 7,91 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 16,5 Гц, 1H), 6,98 – 6,81 (м, 1H), 6,76 – 6,72 (м, 2H), 6,41 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,17 (дд, J = 16,7, 2,2 Гц, 1H), 5,78 – 5,72 (м, 1H), 4,39 (д, J = 34,7 Гц, 2H), 3,88 – 3,80 (м, 2H), 2,97 – 2,88 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1402 1433 1603">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,58 мин МС (ИЭР, m/z): 504 [M + H]<sup>+</sup></p>

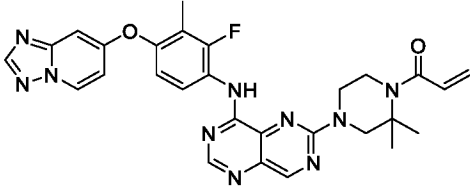
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
73	К	А	 <p>(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,69 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,78 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 9,0, 1,3 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 16,6, 10,5 Гц, 1H), 6,16 (дд, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 10,5, 2,1 Гц, 1H), 4,88 – 3,97 (м, 4H), 3,52 – 3,38 (м, 1H), 3,18 (д, J = 12,1 Гц, 2H), 2,15 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H).  ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 0,97 мин МС (ИЭР, m/z): 542 [M + H] <sup>+</sup>

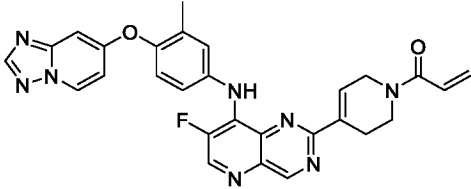


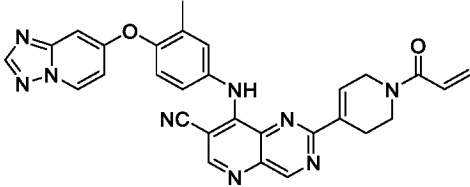
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
74	К	А	 <p data-bbox="603 943 1082 1205">1-{4-[8-({2-фтор-3-метил-4-[(1-метил-1,3-бензодиазол-5-ил)окси]фенил}амино)пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил]пиперазин-1-ил} проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1211"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,62 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 7,25 – 7,21 (м, 1H), 7,08 – 7,04 (м, 1H), 6,94 – 6,85 (м, 1H), 6,69 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,21 – 6,14 (м, 1H), 5,77 – 5,72 (м, 1H), 4,06 – 3,96 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,76 – 3,68 (м, 4H), 2,26 – 2,22 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1496">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,14 мин МС (ИЭР, m/z): 540 [M + H]<sup>+</sup></p>

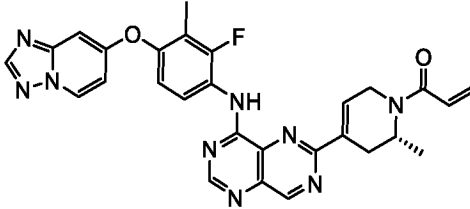
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
75	I	A	 <p data-bbox="603 992 1082 1301">(R)-1-(4-(5-фтор-4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)окси)фенил)амино)хиназолин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1099 412 1433 1384"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (д, J = 13,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,30 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,78 – 7,69 (м, 2H), 7,63 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,99 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,90 – 6,82 (м, 2H), 6,69 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,16 (дд, J = 16,6, 2,1 Гц, 1H), 5,72 (дд, J = 10,4, 2,3 Гц, 1H), 4,93 – 4,20 (м, 2H), 4,19 – 3,82 (м, 1H), 3,47 – 3,45 (м, 2H), 3,04 – 2,86 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,17 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,38 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1099 1458 1433 1659">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 0,774 мин МС (ИЭР, m/z): 570 [M + H]<sup>+</sup></p>

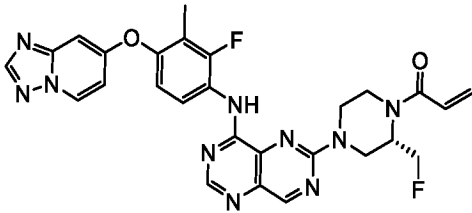
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
76	К	А	 <p data-bbox="603 981 1074 1288">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1377"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,65-9,38 (м, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 8,42 (с, 2H), 8,15-7,80 (м, 1H), 7,35 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,82-6,71 (м, 1H), 6,04 (дд, <i>J</i> = 16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,63 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,15-4,08 (м, 2H), 3,96-3,90 (м, 2H), 3,85-3,78 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,49 (с, 6H). МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 555 (M + H)<sup>+</sup>.</p> <p data-bbox="1102 1458 1433 1653">ЖХМС: Способ D; Время удерживания: 1,119 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 555 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
77	К	А	 <p data-bbox="603 846 1074 1153">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1107 414 1428 1108"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,47 (brs, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,45-8,41 (м, 2H), 8,25-7,78 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,85-6,70 (м, 1H), 6,12-5,97 (м, 1H), 5,70-5,59 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,03-3,77 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,49 (с, 6H).</p> <p data-bbox="1107 1182 1428 1384">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,09 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 555 [M + H]<sup>+</sup></p>

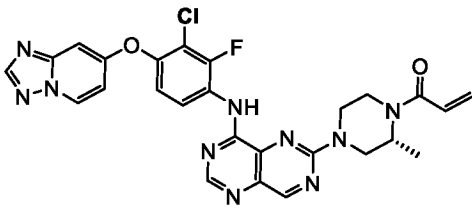
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
78	О	А	 <p data-bbox="614 929 1069 1243">1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-7-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1101 414 1428 1265"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,73 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,21-7,11 (м, 2H), 7,08-6,98 (м, 1H), 6,96-6,82 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,16 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,77-5,67 (м, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 2H), 2,95-2,82 (м, 2H), 2,16 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1101 1344 1428 1545">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,119 мин МС (ИЭР, m/z): 522 [M + H]<sup>+</sup></p>

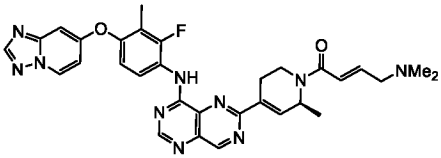
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
79	N	A	 <p data-bbox="624 936 1054 1301">8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)-2-(1-акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-7-карбонитрил</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1323"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,08 (brs, 1H), 8,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 7,52 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,98-6,79 (м, 1H), 6,17 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,20 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1402 1433 1603">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,119 мин МС (ИЭР, m/z): 529 [M + H]<sup>+</sup></p>

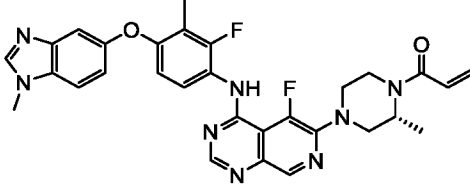
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
80	F	A	 <p data-bbox="603 974 1074 1339">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1430 1323"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 10,00 (шир. с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,00 (д, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,88-7,76 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,17 (д, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,09 (дд, <math>J = 7,6, 2,8</math> Гц, 1H), 7,03-6,77 (м, 2H), 6,21-6,13 (м, 1H), 5,73 (дд, <math>J = 10,4, 2,4</math> Гц, 1H), 5,25-4,37 (м, 2H), 4,25-3,75 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,85-2,58 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,23-1,14 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1402 1394 1599">ЖХМС: Способ L; Время удерживания: 0,822 мин МС (ИЭР, <math>m/z</math>): 538 (M + H)<sup>+</sup>.</p>

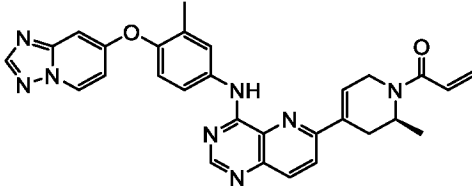
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
81	К	А	 <p data-bbox="603 884 1077 1198">1-[(2S)-4-{8-[(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси}фенил)амино]пиримидо[5,4-d][1,3]дiazин-2-ил}-2-(фторметил)пиперазин-1-ил]проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 414 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,64 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,99-8,94 (м, 1H), 8,41 (с, 2H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,18-7,12 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,95-6,84 (м, 2H), 6,23-6,12 (м, 1H), 5,78-5,70 (м, 1H), 5,02-4,86 (м, 2H), 4,75-4,60 (м, 2H), 4,57-4,38 (м, 2H), 3,53-3,36 (м, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,20-2,12 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1238 1433 1440">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,09 мин МС (ИЭР, m/z): 559 [M + H]<sup>+</sup></p>

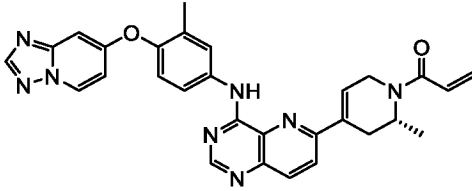


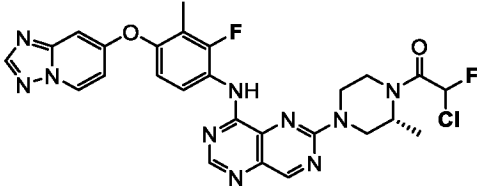
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
82	К	А	 <p data-bbox="608 891 1070 1249">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1216"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,80 (brs, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,09-8,96 (м, 1H), 8,44 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 2H), 8,01-7,89 (м, 1H), 7,38 (дд, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Гц, 1H), 7,24-7,07 (м, 2H), 6,88 (дд, <i>J</i> = 16,4, 10,4 Гц, 1H), 6,17 (дд, <i>J</i> = 16,4, 2,4 Гц, 1H), 5,73 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 5,05-4,43 (м, 3H), 4,42-3,93 (м, 1H), 3,53-3,01 (м, 3H), 1,17 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1489">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,037 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 561/563 [M + H]<sup>+</sup></p>

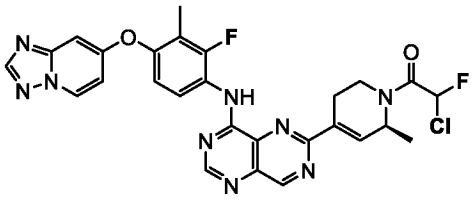
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
83	F	B	 <p>(2E)-4-(диметиламино)-1-[(2S)-4-{8-[(2-фтор-3-метил-4-{[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси}фенил)амино]-[1,3]диазино[5,4-d]пиримидин-2-ил}-2-метил-5,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]бут-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,07 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,03-8,97 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,77-6,62 (м, 2H), 5,20-4,98 (м, 1H), 4,77-4,53 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,24-2,19 (м, 3H), 2,17-2,12 (м, 6H), 1,44-1,27 (м, 4H).  ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,312 мин МС (ИЭР, m/z): 595 [M + H] <sup>+</sup>

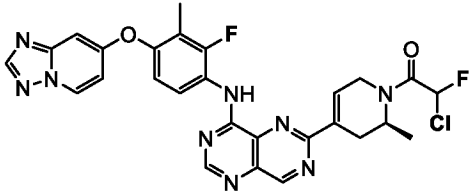
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
84	L	A	 <p data-bbox="603 1048 1074 1413">(R)-1-(4-(5-фтор-4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p data-bbox="1102 416 1433 1547"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,21 (д, <i>J</i> = 10,2 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (т, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, <i>J</i> = 16,5, 10,5 Гц, 1H), 6,64 (дд, <i>J</i> = 9,0, 1,5 Гц, 1H), 6,16 (дд, <i>J</i> = 16,5, 2,4 Гц, 1H), 5,72 (дд, <i>J</i> = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 4,72-4,33 (м, 1H), 3,98 (д, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 3H), 3,00 (т, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,29 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1626 1433 1823">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,90 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 571 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
85	А	А	 <p data-bbox="603 884 1077 1243">(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 414 1433 1220"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,82 (с, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,24-8,16 (м, 2H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 2H), 6,89-6,80 (м, 2H), 6,18-6,12 (м, 1H), 5,75-5,70 (м, 1H), 5,17-4,75 (м, 2H), 4,14-3,77 (м, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,28-1,22 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1489">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,03 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 519 [M + H]<sup>+</sup></p>

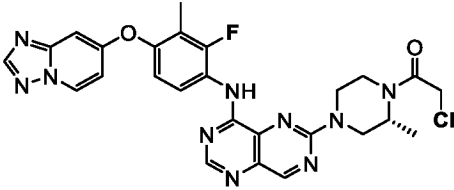
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
86	А	А	 <p data-bbox="603 907 1077 1265">(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1101 414 1428 1265"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,84 (brs, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (q, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 6,20-6,11 (м, 1H), 5,77-5,69 (м, 1H), 5,25-4,55 (м, 2H), 4,28-3,60 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,23 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1101 1344 1428 1545">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,03 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 519 [M + H]<sup>+</sup></p>

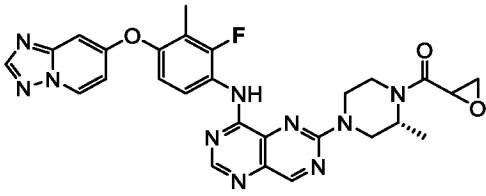
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
87	К	В	 <p data-bbox="603 882 1082 1249">1-((R)-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлор-2-фторэтан-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1218"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (д, <i>J</i> = 10,8 Гц, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 2H), 7,89 – 7,79 (м, 1H), 7,55 – 7,21 (м, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 4,93 – 4,65 (м, 2H), 4,63 – 4,19 (м, 1H), 3,84 – 3,38 (м, 2H), 3,29 – 3,06 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,29 – 1,11 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1294 1433 1496">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,41 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 581/583 [M + H]<sup>+</sup></p>

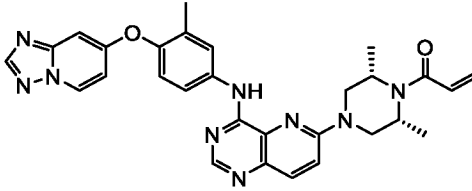
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
88	F	B	 <p data-bbox="603 936 1077 1310">1-((S)-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-6-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-2-хлор-2-фторэтан-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1332"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>6) δ 10,09 (д, <i>J</i> = 17,0 Гц, 1H), 9,47 (д, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 8,99 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,69 (д, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,90 – 7,76 (м, 1H), 7,56 – 7,28 (м, 2H), 7,17 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 5,10 – 4,77 (м, 1H), 4,63 – 4,39 (м, 1H), 4,28 – 3,85 (м, 1H), 3,13 (д, <i>J</i> = 17,1 Гц, 1H), 2,91 – 2,67 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,29 – 1,15 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1400 1433 1601">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,64 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 578/580 [M + H]<sup>+</sup></p>

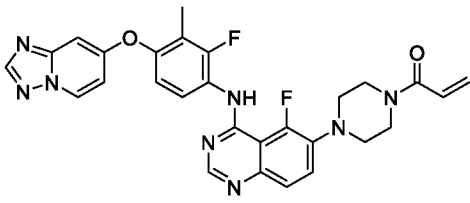
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
89	F	B	 <p data-bbox="603 958 1074 1323">1-((S)-4-(8-((4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-2-хлор-2-фторэтан-1-он</p>	<p data-bbox="1102 421 1433 1339"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,09 (д, <i>J</i> = 19,0 Гц, 1H), 9,46 (д, <i>J</i> = 4,9 Гц, 1H), 8,99 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,69 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,84 (дт, <i>J</i> = 35,5, 8,7 Гц, 1H), 7,51 – 7,34 (м, 2H), 7,17 (д, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,09 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,07 – 3,96 (м, 2H), 3,18 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 2,66 (д, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,47 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 1,33 (дд, <i>J</i> = 14,4, 6,8 Гц, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1435 1433 1630">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,45 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 578/580 [M + H]<sup>+</sup></p>

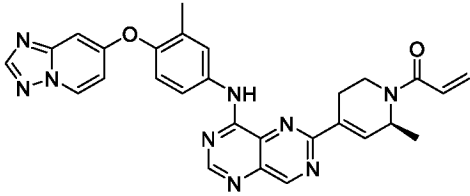


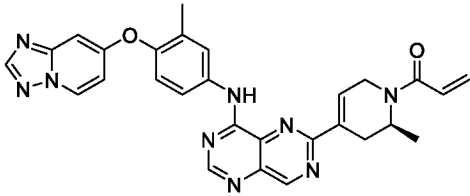
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
90	К	В	 <p data-bbox="603 853 1074 1218">(R)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-хлорэтан-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1160"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,65 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 7,86 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,08 – 4,54 (м, 3H), 4,54 – 4,41 (м, 2H), 4,41 – 4,15 (м, 1H), 3,89 – 3,47 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,17 (д, J = 56,6 Гц, 4H).</p> <p data-bbox="1102 1238 1433 1435">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,27 мин МС (ИЭР, m/z): 563/565 [M + H]<sup>+</sup></p>

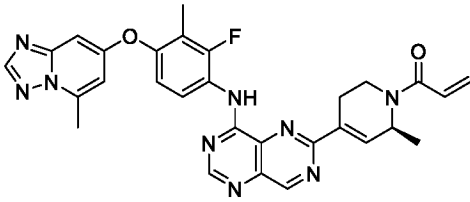
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
91	К	В	 <p data-bbox="603 987 1091 1301">((R)-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)(оксиран-2-ил)метанон</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1384"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,61 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,97 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> = 2,9 Гц, 2H), 7,88 (т, 1H), 7,15 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 5,00 – 4,70 (м, 2H), 4,67 – 4,55 (м, 1H), 4,32 – 4,11 (м, 1H), 3,99 – 3,89 (м, 1H), 3,57 – 3,44 (м, 1H), 3,26 – 3,17 (м, 1H), 3,13 – 3,04 (м, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,86 – 2,75 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,29 – 1,10 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1458 1433 1659">ЖХМС: Способ К; Время удерживания: 1,30 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 557 [M + H]<sup>+</sup></p>

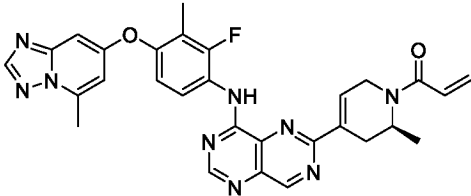
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
92	С	А	 <p data-bbox="614 907 1069 1265">1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 414 1428 1265"><sup>1</sup>HЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,35 (с, 1H), 8,94 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i> = 22,0 Гц, 2H), 7,99 – 7,90 (м, 3H), 7,67 (д, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, <i>J</i> = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 6,89 – 6,77 (м, 2H), 6,17 (дд, <i>J</i> = 16,4, 2,4 Гц, 1H), 5,72 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,72 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,27 (д, <i>J</i> = 13,6 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,25 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6H).</p> <p data-bbox="1102 1344 1428 1545">ЖХМС: Способ Г; Время удерживания: 3,03 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 536 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
93	I	A	 <p data-bbox="603 1010 1074 1272">1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-5-фторхиназолин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 421 1433 1339"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,12 (с, 1H), 8,97 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,87 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 16,7, 10,4 Гц, 1H), 6,16 (дд, J = 16,7, 2,4 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 3,77 (д, J = 12,6 Гц, 4H), 3,18 (с, 4H), 2,16 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1435 1433 1637">ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 1,03 мин МС (ИЭР, m/z): 543 [M + H]<sup>+</sup></p>

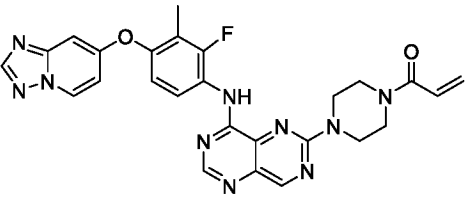
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( $^1\text{H}$ ЯМР и МС)
94	F	A	 <p data-bbox="603 994 1074 1357">(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-6-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1435"><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,13 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,96 (д, <math>J = 7,5</math> Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,00 – 7,93 (м, 2H), 7,50 (д, <math>J = 12,8</math> Гц, 1H), 7,33 – 7,25 (м, 1H), 7,05 (дд, <math>J = 7,4, 2,6</math> Гц, 1H), 6,97 – 6,84 (м, 1H), 6,82 (д, <math>J = 2,6</math> Гц, 1H), 6,19 (т, <math>J = 17,0</math> Гц, 1H), 5,75 (д, <math>J = 10,6</math> Гц, 1H), 5,05 (д, <math>J = 80,3</math> Гц, 1H), 4,77 – 4,20 (м, 1H), 3,40 – 3,36 (м, 1H), 3,24 (д, <math>J = 18,0</math> Гц, 1H), 2,95 – 2,56 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,42 – 1,31 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1514 1433 1711">ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 1,29 мин МС (ИЭР, <math>m/z</math>): 520 <math>[\text{M} + \text{H}]^+</math></p>

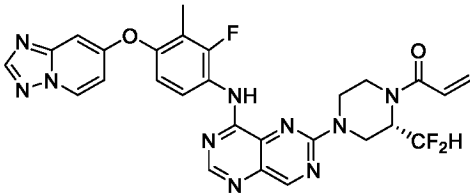
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
95	F	A	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,13 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,95 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,98 – 7,94 (м, 2H), 7,58 (д, J = 21,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 7,01 – 6,82 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,16 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 5,73 (дд, J = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 5,23 – 4,66 (м, 2H), 4,26 – 3,79 (м, 1H), 3,19 (д, J = 17,8 Гц, 1H), 2,89 – 2,57 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,24 – 1,11 (м, 3H).  ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 1,29 мин МС (ИЭР, m/z): 520 [M + H] <sup>+</sup>

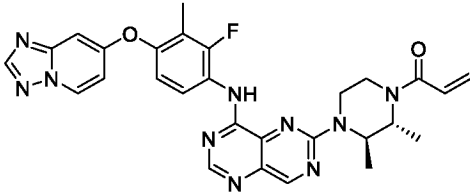
Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
96	F	A	 <p>(S)-1-(4-(8-((2-фтор-3-метил-4-((5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)окси)фенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-6-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,09 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> = 10,5 Гц, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> = 17,4 Гц, 1H), 7,06 – 7,04 (м, 1H), 7,03 – 6,86 (м, 1H), 6,85 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 6,17 (д, <i>J</i> = 16,6 Гц, 1H), 5,74 (дд, <i>J</i> = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 5,20 – 4,67 (м, 2H), 4,27 – 3,77 (м, 1H), 3,15 (д, <i>J</i> = 17,6 Гц, 1H), 2,84 – 2,64 (м, 4H), 2,19 (д, <i>J</i> = 1,9 Гц, 3H), 1,27 – 1,10 (м, 3H).</p> <p>ЖХМС: Способ G;          Время удерживания: 1,42 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 552 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
97	F	A	 <p data-bbox="603 1025 1075 1391">(S)-1-(4-(8-((2-фтор-3-метил-4-((5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ил)окси)фенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1433 1435"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,07 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,83 (дт, <i>J</i> = 19,1, 9,3 Гц, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,15 (дд, <i>J</i> = 8,9, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, <i>J</i> = 2,6, 1,2 Гц, 1H), 7,01 – 6,86 (м, 1H), 6,85 (д, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 6,19 (т, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 5,79 – 5,69 (м, 1H), 5,05 (д, <i>J</i> = 75,7 Гц, 1H), 4,49 (дд, <i>J</i> = 173,8, 13,3 Гц, 1H), 3,32 – 3,24 (м, 1H), 3,17 (д, <i>J</i> = 17,4 Гц, 1H), 2,96 – 2,55 (м, 4H), 2,19 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 3H), 1,45 – 1,18 (м, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1514 1433 1711">ЖХМС: Способ G; Время удерживания: 1,40 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 552 [M + H]<sup>+</sup></p>



Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
98	К	А	 <p data-bbox="616 882 1067 1137">2-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-N-{7-этоксипиридин-2-ил}-1-[2-(проп-2-еноил)-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил]-1,3-бензодиазол-1-ил}пиридин-4-карбоксамид</p>	<p data-bbox="1102 412 1423 1055"><sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,67 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,99 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> = 2,7 Гц, 2H), 7,90-7,82 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,98-6,86 (м, 2H), 6,23-6,14 (м, 1H), 5,78-5,72 (м, 1H), 4,10-3,96 (м, 4H), 3,81-3,66 (м, 4H), 2,18 (с, 3H).</p> <p data-bbox="1102 1128 1423 1323">ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 0,98 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i>): 527 [M + H]<sup>+</sup></p>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
99	К	А	 <p>(S)-1-(4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,61 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,99-8,94 (м, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> = 5,7 Гц, 2H), 7,98-7,85 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,98-6,85 (м, 2H), 6,55-6,27 (м, 1H), 6,26-6,15 (м, 1H), 5,85-5,71 (м, 1H), 5,17-4,62 (м, 3H), 4,53-4,11 (м, 1H), 3,57-3,38 (м, 2H), 3,26-3,03 (м, 1H), 2,16 (с, 3H). ЖХМС: Способ J; Время удерживания: 1,04 мин МС (ИЭР, <i>m/z</i> ): 577 [M + H] <sup>+</sup>

Пример	Способ синтеза	Способ сопряжения	Структура соединения	Физические данные ( <sup>1</sup> H ЯМР и МС)
100	К	А	 <p data-bbox="603 994 1075 1357">1-((2R,3R)-4-(8-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2,3-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p data-bbox="1102 412 1431 1379"><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,98 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 8,03-7,94 (м, 1H), 7,15 (д, J = 8,8, 1H), 7,07 (дд, J = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 6,12 (дд, J = 16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 10,4, 2,4 Гц, 1H), 5,06-4,96 (м, 1H), 4,61-4,49 (м, 2H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,66-3,56 (м, 2H), 2,17 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 1,39-1,31 (м, 6H).</p> <p data-bbox="1102 1458 1431 1659">ЖХМС: Способ М; Время удерживания: 1,27 мин МС (ИЭР, m/z): 555 [M + H]<sup>+</sup></p>

### Биохимический анализ киназы

#### Создание стабильных линий клеток Ва/Ф3

Ген, кодирующий HER2-A775\_G776insYVMA («HER2-YVMA»), синтезировали в компании GeneRay, клонировали в ретровирусную конструкцию рMSCV-puro (Biovector) и упаковали в ретровирусные частицы. Вирус использовали для инфицирования клеток Ва/Ф3

(RIKEN) при множественности заражения = 1 или 10 в течение 1 дня. Инфицированные клетки сохраняли в среде (RPMI-1640 с 10 % фетальной бычьей сыворотки и 1 % стрептомицина и пенициллина), дополненной мышинным IL-3 (10 нг/мл) в течение 2 дней, а стабильные линии клеток отбирали путем удаления IL-3 и добавления пуромицина (0,8 мкг/мл) в течение 7 дней. Моноклоны отбирали путем разведения одиночных клеток в не содержащей IL-3 среде, содержащей пуромицин (0,8 мкг/мл). Трансформацию необходимых генов подтверждали с помощью секвенирования по Сэнгеру и вестерн-блоттинга, используя следующее антитело: HER2 (CST №2242).

Помимо Ва/F3s, использовали также две коммерчески доступные клеточные линии. NCI-H1781 представляет собой клеточную линию со вставкой экзона 20 HER2, несущую HER2-A775\_G776insV-G776C. A431 несет амплификацию гена EGFR дикого типа.

#### **Анализ клеточного фосфорилирования**

Клетки Ва/F3 высевали в количестве 50 000 клеток/лунку (40 мкл) или клетки NCI-H1781 или клетки A431 высевали в количестве 12 500 клеток/лунку (40 мкл) в 384-луночный планшет на 1 сутки. Затем добавляли исследуемые соединения (40 нл) в 3-кратном серийном разведении, используя жидкостный манипулятор TECAN EVO200, и инкубировали в течение 5 часов. Только для анализа pEGFR в A431 клетки кратковременно стимулировали EGF (30 нг/мл) в течение 15 минут. Среду удаляли с помощью Apricot Designs. Анализ фосфопротеинов проводили с помощью набора фосфо-EGFR Tyr1068 AlphaLISA («pEGFR»; PerkinElmer #ALSU-PEGFR-B10K;) набора фосфо-ERK Thr202/Tyr204 AlphaLISA («pERK»; PerkinElmer #ALSU-PERK-A10K) или набора фосфо-ErbB2 Tyr1221/1222 AlphaLISA («pHER2»; PerkinElmer #ALSU-PEB2-A10K;) в соответствии с инструкциями производителя. Кратко, клетки лизировали буфером для лизиса (10 мкл), содержащим коктейли ингибитора протеазы и ингибитора фосфатазы. Лизаты переносили в новый оптический планшет, инкубировали с акцепторной смесью (5 мкл) в течение 1,5-2 часов при комнатной температуре в темноте, а затем смешивали с донорной смесью (5 мкл) в течение ночи в темноте. Флуоресценцию измеряли на планшетном ридере с использованием соответствующих настроек AlphaLISA. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) рассчитывали по проценту ингибирования в зависимости от концентрации ингибитора, используя четырехпараметрическую логистическую регрессию. Эффективность соединения можно интерпретировать по сортировке значений IC<sub>50</sub>: группа А для высокой эффективности, IC<sub>50</sub> < 100 нМ; группа В

для средней эффективности,  $100 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 500 \text{ нМ}$ ; группа C для низкой эффективности,  $500 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 1000 \text{ нМ}$ ; и группа D для очень низкой эффективности,  $IC_{50} \geq 1000 \text{ нМ}$ . Типовые данные приведены в **таблице 11**.

HER2 фосфорилируется при активации. Таким образом, фосфо-HER2 указывает на активность HER2 в клетках. Предполагается, что соединения, эффективно ингибирующие фосфорилирование клеток-мишеней (Ba/F3s и NCI-H1781), будут также ингибировать /передавать сигналы HER2 в раковых опухолях человека, экспрессирующих HER2, что подтверждает потенциальную клиническую эффективность таких соединений. Подобным образом, ожидается, что соединения, не ингибирующие фосфорилирование нецелевого EGFR в клетках A431, которые несут амплификацию EGFR дикого типа, будут слабо ингибировать передачу сигналов EGFR дикого типа у человека и, следовательно, избегать клинической токсичности, возникающей при ингибировании EGFR дикого типа.

**Таблица 11:** Краткое описание  $IC_{50}$  анализа клеточного фосфорилирования

$A < 100 \text{ нМ} \leq B < 500 \text{ нМ} < C < \leq 1000 \text{ нМ} \leq D$

№ соединения	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
1	B	B	A
2	C	C	A
5	D	D	A
6	B	B	
7	B	B	
8	D	D	
9	C	B	A
10	B	A	
11		D	
12	C	C	A
13	D	B	A
14	D	D	A
15	D	D	
16	C	C	
17	D	D	

№ соединения	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
18	C	C	A
19		D	A
20	D	D	
21	D	D	A
22	C	D	
23		D	A
24		D	
25	D	D	
26	D	D	
27	D	D	
28	D	D	
29		D	
30		D	
31	D	D	
32	C		
33	D	D	
34		D	
35	D	D	
36	D	D	
37	D	C	
38		D	
39	D	D	
40	A	A	
41	A	A	
42		D	
43	B	B	
44		D	
45	D	D	
46		D	
47		D	

№ соединения	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
48		D	
49	D	D	A
50		D	A
51	D	D	A
52	D	D	A
53	D	D	A
54	B	C	A
55	B	D	A
56		C	A
57		B	
58	D	D	
59		D	A
60	D	C	A
61	D		
62	D	D	A
63	D	D	B
64	D	D	A
65	D	D	
66		B	
67	C	D	
68	B	C	
69	B	C	
70	B	B	
71	B	B	
72	B	A	
73	B	B	
74	A	B	
75	B	C	
76		D	
77		B	

№ соединения	A431 pERK	A431 pEGFR	NCI-H1781 pHER2
78	D	D	
79		D	
80	C	D	
81	B	B	
82	B	A	
83	B	B	
84	B	C	
85	D	D	
86	B	B	
92		D	
93		D	
94	D	C	
95	D	D	
96	D	D	
97	C		
98		C	
99		A	
100	B	D	

### Анализ пролиферации клеток

Клетки Va/F3 высевали в количестве 1 000 клеток/лунку (40 мкл) или клетки NCI-H1781 или A431 высевали в количестве 2 000 клеток/лунку (40 мкл) в 384-луночный планшет на 1 сутки. Затем добавляли тестируемые соединения (40 нл) в серии 3-кратных разведений с помощью жидкостного манипулятора TECAN EVO200 и инкубировали в течение 48 часов («2 дня»), 72 часов («3 дня») или 48 часов с последующим обновлением растворов соединений и последующей инкубацией в течение 72 часов («2 дня/3 дня»). 72-часовой анализ был необходим для клеток NCI-H1781, которые являются медленно растущими, а добавление свежих соединений на 3-й день позволяло устранить потенциальный мешающий эффект, возникающий в результате разрушения соединений в клеточной среде в течение 72 часов. Планшеты уравнивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 40 мкл реагента CellTiter-Glo



(Promega). Люминесценцию измеряли на планшет-ридере. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию ( $IC_{50}$ ) рассчитывали по проценту ингибирования я концентрации ингибитора, используя четырехпараметрическую логистическую регрессию. A431 и NCI-H1781 демонстрировали двухфазное поведение ингибирования роста с двумя точками сгиба: первая связана с ингибированием по мишени, а вторая связана с токсичностью вне мишени. В этих случаях кривую регрессии строили только для первого сгиба для точного измерения ингибирующего эффекта при целевом росте. Эффективность соединения можно интерпретировать по сортировке значений  $IC_{50}$ : группа А для высокой эффективности,  $IC_{50} < 100$  нМ; группа В для средней эффективности,  $100 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 500$  нМ; группа С для низкой эффективности,  $500 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 1000$  нМ; и группа D для очень низкой эффективности,  $IC_{50} \geq 1000$  нМ. Типовые данные приведены в **таблице 12**.

Пролиферация Ва/F3, NCI-H1781 и A431 обусловлена онкогенами так же, как пролиферация раковых клеток у людей обусловлена экспрессией эквивалентных онкогенов. Следовательно, также ожидается, что соединения, которые эффективно ингибируют пролиферацию целевых клеток (Ва/F3s и NCI-H1781), также будут ингибировать человеческие раковые клетки, экспрессирующие эквивалентные онкогены, обеспечивая основу для потенциальной клинической эффективности таких соединений. Подобным образом, ожидается, что соединения, не ингибирующие нецелевую клетку A431, несущую амплификацию EGFR дикого типа, будут слабо ингибировать EGFR дикого типа у человека и, следовательно, избегать клинической токсичности, возникающей при ингибировании EGFR дикого типа.

**Таблица 12:** Краткое описание  $IC_{50}$  анализа пролиферации клеток

$$A < 100 \text{ нМ} \leq B < 500 \text{ нМ} \leq C < 1000 \text{ нМ} \leq D$$

№ соединения	Ва/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
1	A	A
2	A	A
5	A	B
6	A	A
7	A	A
8	A	A

№ соединения	Ba/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
9	A	A
10	A	
11	A	B
12	A	A
13	A	A
14	B	
15	A	B
16	A	B
17	A	A
18	A	A
19	B	
20	A	A
21	B	B
22	A	A
23	C	
24	C	
25	B	
26	A	A
27	B	
28	B	
29	A	A
30	B	
31	D	D
32	A	A
33	B	
34	B	B
35	A	B
36	B	B
37	A	A
38	B	B

№ соединения	Ba/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
39	B	C
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	A	A
44	B	B
45	A	B
46	B	
47	B	
48	B	
49	A	A
50		B
51	A	
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	
56	A	
57	A	
58	A	
59	C	
60	A	
61	B	
62	A	
63	C	
64	B	
65	B	
66	A	
67	A	
68	A	

№ соединения	Ba/F3 HER2-YVMA	NCI-H1781
69	A	
70	A	
71	B	
72	A	
73	A	
74	A	
75	A	
76	B	
77	A	
78	B	
79	C	
80	A	
81	A	
82	A	
83	A	
84	A	
85	A	
86	A	
92	A	
93	A	
94	A	
95	A	
96	B	
97	A	
98	A	
99	A	
100	A	

**Фармакокинетический анализ**

Фармакокинетические исследования на крысах: самцы крыс Han Wistar получали

тестируемое соединение в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении и/или 10 мг/кг при пероральном введении через желудочный зонд в подходящей среде-носителе (например, 20% HP- $\beta$ -CD в деионизированной воде). Образцы крови отбирали из яремной вены в нескольких временных точках после дозы. Приблизительно 0,2 мл крови собирали в каждой временной точке и переносили в пластиковые микроцентрифужные пробирки, содержащие EDTA-K<sub>2</sub>. Набор пробирок с образцами крови и антикоагулянтом несколько раз переворачивали для правильного смешивания и помещали на влажный лед перед центрифугированием. Образцы крови центрифугировали при 4000 g в течение 5 мин при 4 градусах Цельсия для выделения плазмы. До проведения анализа плазму хранили при -75 градусах Цельсия. Концентрации испытуемого соединения в образцах плазмы крови анализировали методом ЖХ-МС/МС. Для фармакокинетических расчетов использовали WinNonlin (Phoenix™, версия 8.3) или другое аналогичное программное обеспечение. Иллюстративные фармакокинетические параметры, которые могут быть рассчитаны по данным зависимости концентрации в плазме от времени, следующие:

Внутривенное болюсное введение:  $T_{1/2}$ ,  $C_0$ ,  $AUC_{last}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $MRT_{last}$ ,  $Cl$ ,  $V_{ss}$ , количество точек для регрессии.

Пероральное введение:  $F$ ,  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $MRT_{last}$ ,  $AUC_{inf}$ ,  $AUC_{last}$ , количество точек для регрессии.

Фармакокинетические исследования на мышах: самки мышей Balb/C получали тестируемое соединение в дозе 1 мг/кг внутривенно и/или 10 мг/кг перорально в подходящей среде-носителе (например, 20% HP- $\beta$ -CD в деионизированной воде). Образцы крови отбирали из дорсальной метатарзальной вены или пункции сердца в несколько временных точек после введения дозы. Приблизительно 0,03 мл образца крови собирали в каждой временной точке и переносили в пластиковые микроцентрифужные пробирки, содержащие гепарин-Na. Набор пробирок с образцами крови и антикоагулянтом несколько раз переворачивали для правильного смешивания и помещали на влажный лед перед центрифугированием. Образцы крови центрифугировали при 4000 g в течение 5 мин при 4 градусах Цельсия с получением плазмы. До проведения анализа плазму хранили при -75 градусах Цельсия. Концентрации соединения в образцах плазмы крови анализировали методом ЖХ-МС/МС. Для фармакокинетических расчетов использовали WinNonlin (Phoenix™, версия 8.3) или другое аналогичное программное обеспечение. Иллюстративные фармакокинетические параметры, которые могут быть рассчитаны по данным зависимости концентрации в плазме от времени, следующие:

Внутривенное болюсное введение: T1/2, C0, AUClast, AUCinf, MRTlast, Cl, Vss, количество точек для регрессии.

Пероральное введение: F, T1/2, Cmax, Tmax, MRTlast, AUCinf, AUClast, количество точек для регрессии.

### **Двухнаправленная проницаемость в клетках NIH-MDCKII-MDR1**

Клетки MDCKII-MDR1 из Национального института здравоохранения (NIH) высевали на мембраны в 96-луночных планшетах Transwell для формирования сплошного клеточного монослоя. Тестовые и эталонные соединения получали в буфере для переноса (HBSS, HEPES, pH 7,4) при 1 мкм и добавляли либо в апикальный отдел (для A→B), либо в базолатеральный отдел (для B→A). Планшеты встряхивали, а затем инкубировали. Аликвоты отбирали как с апикальной, так и с базолатеральной сторон и переносили на новый планшет с гасящим буфером. Эти планшеты встряхивали и центрифугировали, а алиquotы надосадочной жидкости смешивали с водой и анализировали ЖХ/МС/МС. Все инкубации проводили в двух повторностях. Целостность монослоя подтверждали маркером Lucifer Yellow.

Коэффициент кажущейся проницаемости ( $P_{app}$ ), выраженный в сантиметрах в секунду, может быть рассчитан для анализа переноса лекарственного средства MDCK-MDR1 с использованием следующего уравнения:

$$P_{app} = (V_A \times [\text{лекарственное средство}]_{\text{акцептор}}) / (\text{Площадь} \times \text{Время} \times [\text{лекарственное средство}]_{\text{первоначальный, донор}})$$

где  $V_A$  представляет собой объем (в мл) в акцепторной лунке, площадь представляет собой площадь поверхности мембраны (0,143 см<sup>2</sup> для лунки проницаемых подложек Transwell-96 Well) и время представляет собой общее время переноса в секундах.

**Коэффициент оттока** может быть определен с помощью следующего уравнения:

$$\text{Коэффициент оттока} = \frac{P_{app(B-A)}}{P_{app(A-B)}}$$

где  $P_{app} (B-A)$  представляет собой коэффициент кажущейся проницаемости в направлении от базолатерального к апикальному и  $P_{app} (A-B)$  означает коэффициент кажущейся проницаемости в направлении от апикального к базолатеральному.

Массовый баланс (% восстановления) может быть определен с помощью следующего уравнения:

$$\% \text{ восстановления} = \frac{[ \text{ЛС} ]_{\text{акцептор}} \times V_A + [ \text{ЛС} ]_{\text{донор}} \times V_D}{[ \text{ЛС} ]_{\text{исходный, донор}} \times V_D} \times 100$$

где  $V_A$  представляет собой объем (в мл) в акцепторной лунке (0,235 мл для потока  $A_p \rightarrow B_l$  и 0,075 мл для  $B_l \rightarrow A_p$ ),  $V_D$  представляет собой объем (в мл) в донорной лунке (0,075 мл для потока  $A_p \rightarrow B_l$  и 0,235 мл для  $B_l \rightarrow A_p$ ).

Утечку Lucifer Yellow в процентах (%) можно рассчитать с помощью следующего уравнения:

$$\% \text{ утечки LY} = 100 \times [\text{LY}]_{\text{акцептор}} / ([\text{LY}]_{\text{донор}} + [\text{LY}]_{\text{акцептор}})$$

Утечка <1% является приемлемой и означает, что монослой MDCK-MDR1 хорошо очищен.

### Измерение Кр и Крии у крыс и мышей

Целевую дозу (например, 10 мг/кг) тестируемого соединения получали в подходящем составе (например, 20% HP- $\beta$ -CD в деионизированной воде) и вводили самцам крыс Wistar Han или мышам BALB/c. Через определенное время (например, 1 ч) животных умерщвляли, собирали образцы мозга и крови. Концентрации тестируемого соединения в образцах плазмы, гомогената головного мозга и CSF (только для крыс) анализировали с помощью ЖХ/МС/МС. Измерения связывания в плазме и головном мозге могут быть проведены с помощью прибора для быстрого равновесного диализа.

Несвязанная фракция в плазме и гомогенате головного мозга, несвязанная фракция в головном мозге и свободная концентрация в плазме и головном мозге тестируемого изделия могут быть рассчитаны следующим образом:

$F_u \text{ mea} (\%) = \text{Отношение площади пика акцепторной камеры} / \text{Отношение площади пика донорной камеры} \times 100\%$

$$F_u \text{ плазмы} (\%) = F_u \text{ mea} (\%)$$

$$F_u \text{ головного мозга} (\%) = 1/D / ((1/F_u \text{ mea} - 1) + 1/D) \times 100\%$$

$D$  представляет собой коэффициент разбавления гомогената.

В качестве альтернативы несвязанная фракция в плазме и гомогенате головного мозга может быть измерена в отдельных экспериментах *in vitro*. Для связывания головного мозга ткань головного мозга получали от обескровленных крыс или мышей, взвешивали и гомогенизировали с буфером в соотношении вес головного мозга (г) к объему воды (мл)

1:4. Гомогенат головного мозга и тестируемое соединение добавляли в каждый флакон нового пластикового планшета или отдельную пластиковую пробирку и встряхивали. Аликвоту отбирали и переносили в 96-луночный планшет для использования в качестве контрольного образца. Оставшийся образец инкубировали в CO<sub>2</sub> инкубаторе. После инкубации аликвоту гомогената головного мозга с метками переносили в 96-луночный планшет для анализа. Диализные клетки загружали с образцом гомогената головного мозга и диализировали относительно равного объема буфера для диализа (PBS). После диализа аликвоты из обеих камер с буфером и гомогенатом головного мозга добавляли в отдельные пробирки для анализа. Все тестируемые соединения проверяли в двух повторностях при анализе гомогената головного мозга.

Для связывания с белками плазмы проводили аналогичную процедуру, используя плазму либо крысы, либо мыши. Плазму и тестируемое соединение добавляли в каждый флакон нового пластикового планшета или отдельной пластиковой пробирки и встряхивали. Аликвоту отбирали и переносили в 96-луночный планшет для использования в качестве контрольного образца. Оставшийся образец инкубировали в CO<sub>2</sub> инкубаторе. После инкубации аликвоту плазмы с метками переносили в 96-луночный планшет для анализа. Диализные клетки загружали с образцом плазмы и диализировали относительно равного объема буфера для диализа (PBS). После диализа аликвоты из обеих камер с буфером и плазмой добавляли в отдельные пробирки для анализа. Все тестируемые соединения проверяли в двух повторностях при анализе связывания с белками плазмы.

% Несвязанного = (Отношение площади буферной камеры / Отношение площади камеры с гомогенатом или плазмой) × 100%

% Связанного = 100% - % Свободного

% Восстановления = (Отношение площади буферной камеры + Отношение площади камеры с гомогенатом или плазмой) / (Отношение площади всего образца) × 100

Оставшийся % = Отношение площади 6 ч / Отношение площади 0 ч × 100%

$$\text{Log}K = \text{Log} \left\{ \frac{\% \text{ Несвязанного}}{100 - \% \text{ Несвязанного}} \right\}$$

% Несвязанного головного мозга =  $1/D / ((1/(\% \text{ Несвязанного}/100) - 1) + 1/D) \times 100$

D означает коэффициент разведения при получении гомогената мозга.

Конц. Свободная плазма = Конц. плазмы \* F<sub>u</sub> плазмы

Конц. Свободный головной мозг = Конц. головного мозга \* F<sub>u</sub> головного мозга

K<sub>p</sub> = Конц. головного мозга / Конц. плазмы



Крши = Конц. свободного головного мозга/ Конц. свободной плазмы

### **Профилирование кинома**

Тестируемые соединения оценивали на панели из 381 киназы с помощью платформы PhosphoSens CSox-Sensor (AssayQuant Technologies Inc). В данной платформе для анализа использовали физиологические концентрации АТФ (1 мМ) и измеряли киназную активность с помощью флуорогенных субстратов с оптимизированным мотивом распознавания киназы. Кратко, тестируемое соединение смешивали с киназой, флуорогенным пептидным субстратом и АТФ в буфере для реакции, флуоресценцию регистрировали каждые 2 минуты в течение всего 1,5-2 часов. В неингибированном состоянии киназа фосфорилирует субстрат и вызывает сигнал флуоресценции с течением времени, скорость которого может быть измерена по начальному наклону зависимости флуоресценции от времени (также называемому начальной скоростью). Ингибирование киназной активности подавляет начальную скорость. Ингибирующую активность рассчитывали как отношение начальной скорости киназы в присутствии и в отсутствие ингибитора и выражали в процентах ингибирования. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism или GeneData Mechanistic Action.

### **Исследование PDX**

Самкам бестимусных мышей *Nude-Foxn1mi* подкожно в левый фланг имплантировали фрагменты опухоли из модели CTG-2543 (Champions Oncology), НМРЛ-модели опухоли, содержащей HER2<sup>YVMA</sup>. В исследовании эффективности мышей случайным образом распределяли на группы по 5 мышей в зависимости от объема опухоли и вводили им среду-носитель или тестируемые соединения. Объем опухоли и массу тела измеряли дважды в неделю. После введения последней дозы собирали образцы плазмы для анализа РК.

В отдельном исследовании РК/PD опухоли CTG-2543 подкожно имплантировали мышам и оставляли расти, после чего распределяли случайным образом в зависимости от объема опухоли и вводили перорально через желудочный зонд среду-носитель или тестируемые соединения. Образцы опухоли и крови собирали в нескольких временных точках после введения конечной дозы для анализа РК и PD. Концентрацию соединения в плазме определяли с помощью ЖХ-МС/МС. Фармакодинамические измерения включают вестерн-блот, ИНС-анализы и анализ транскрипционных биомаркеров.

### **Исследование внутричерепной эффективности N87-Luc**

Клетки NCI-N87, стабильно экспрессирующие репортер люциферазы, стереотаксически имплантировали в правый передний мозг 6-8-недельных самок мышей Balb/c nude. Через две недели после имплантации мышей случайным образом, на основании среднего сигнала билюминесценции, распределяли на группы по n = 10 мышей в каждой и получали лечение либо соответствующей средой-носителем, либо различными уровнями доз тестируемых соединений перорально. Билюминесценцию и массу тела измеряли через равные промежутки времени до конечной точки исследования. В конечной точке исследования будут собраны образцы крови и головного мозга для измерения РК.

### Включение посредством ссылки

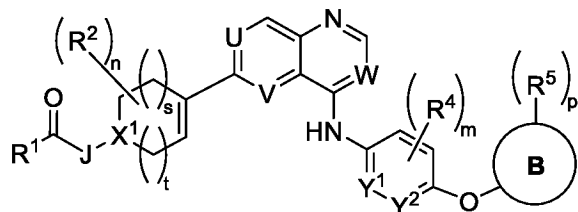
Все патентные публикации США и РСТ и патенты США, упомянутые в данном документе, настоящим полностью включены посредством ссылки, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая любые определения в данном документе, будет иметь преимущество.

### Эквиваленты

Несмотря на обсуждение конкретных вариантов осуществления предмета изобретения, вышеприведенное описание является иллюстративным и не ограничивающим. После ознакомления с этим описанием и приведенной ниже формулой изобретения специалистам в данной области техники станут очевидны многие варианты данного изобретения. Полный объем изобретения определяется с отсылкой на формулу изобретения вместе с полным объемом ее эквивалентов и описание вместе с такими вариациями.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение по формуле (I-i):



(I-i)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,

где:

s равно 0, 1 или 2;

t равно 1 или 2;

кольцо  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкил, алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN, N(R<sup>n1</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный -O-C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, необязательно замещенный -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл;

в каждом случае R<sup>n1</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-5</sub> алкил;

J представляет собой NR<sup>b</sup> и X<sup>1</sup> представляет собой CH; или J представляет собой связь и X<sup>1</sup> представляет собой N;

s равно 0, 1 или 2;

t равно 1 или 2;

R<sup>b</sup> представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил; или взятые вместе два геминальных случая R<sup>2</sup> образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая R<sup>2</sup> взяты вместе с образованием C<sub>1-4</sub> алкиленового мостика;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

U представляет собой CR<sup>c</sup> или N;

V представляет собой CR<sup>d</sup> или N; при условии, что по меньшей мере один из U и V представляет собой N;

R<sup>c</sup> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси;

R<sup>d</sup> представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси, или R<sup>d</sup> и случай R<sup>2</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5–6-членное гетероциклическое кольцо;

W представляет собой N или CR<sup>e</sup>;

R<sup>e</sup> представляет собой водород, галоген или циано;

каждый Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> независимо представляет собой CH, CR<sup>4</sup> или N, при условии, что по меньшей мере один из Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляет собой CH или CR<sup>4</sup>;

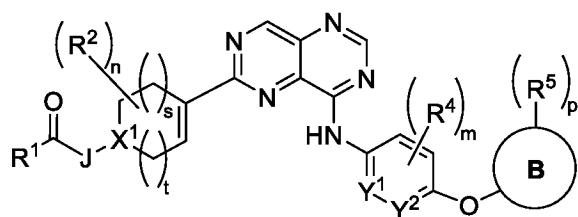
R<sup>4</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси;

m равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

R<sup>5</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси; и

p равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

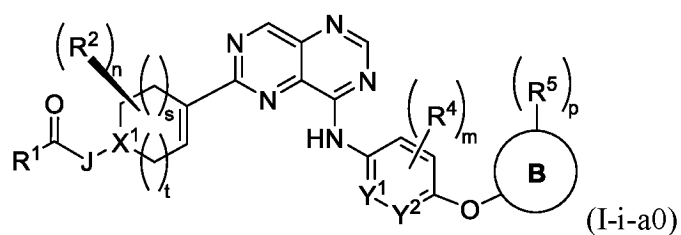
2. Соединение по п. 1, причем соединение представлено формулой (I-i-a):



(I-i-a)

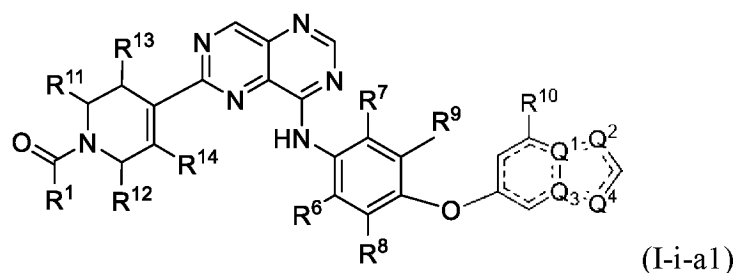
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

3. Соединение по п. 2, причем соединение представлено формулой (I-i-a0):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

4. Соединение по п. 2, причем соединение представлено формулой (I-i-a1):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,

где:

каждый  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  и  $R^9$  независимо представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^{10}$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

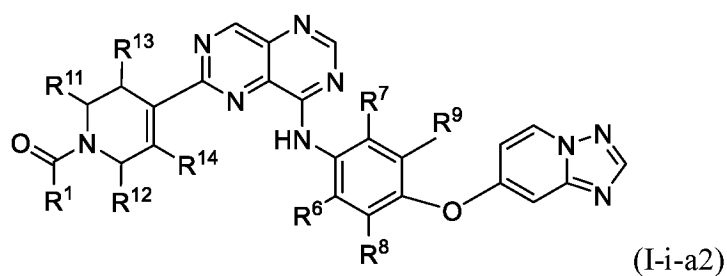
каждый  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  независимо представляет собой  $NR^f$  или  $CR^g$ , что допускается валентностью, при условии, что по меньшей мере один из  $Q^1$ ,  $Q^2$ ,  $Q^3$  и  $Q^4$  представляет собой  $CR^g$ ;

$R^f$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует;

$R^g$  независимо в каждом случае представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или отсутствует; и

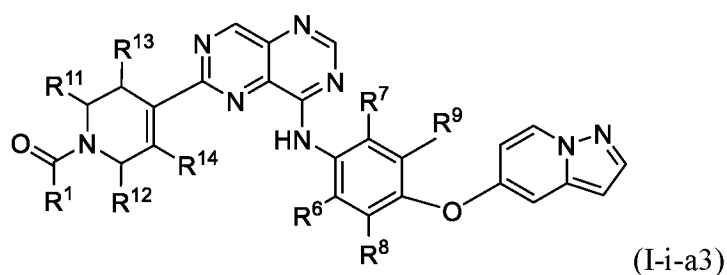
каждый  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или два из  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  и  $R^{14}$ , взятые вместе, образуют  $C_{1-4}$  алкиленовый мостик.

5. Соединение по п. 3, причем соединение представлено формулой (I-i-a2):



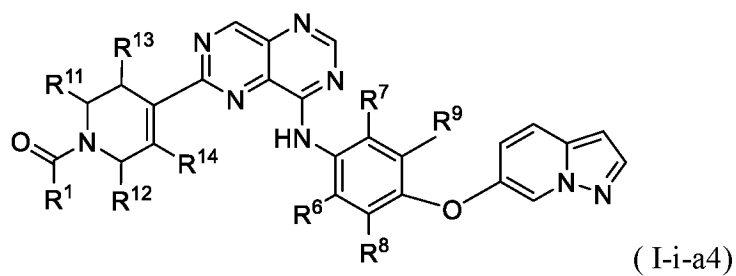
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

6. Соединение по п. 3, причем соединение представлено формулой (I-i-a3):



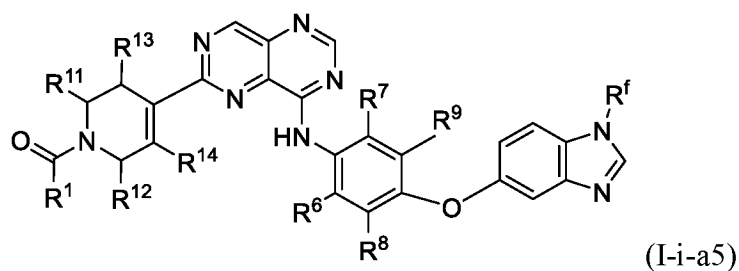
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

7. Соединение по п. 3, причем соединение представлено формулой (I-i-a4):



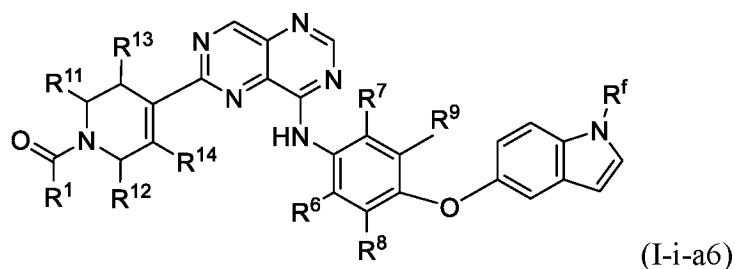
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

8. Соединение по п. 3, причем соединение представлено формулой (I-i-a5):



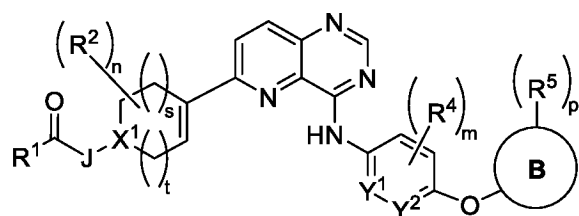
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

9. Соединение по п. 3, причем соединение представлено формулой (I-i-a6):



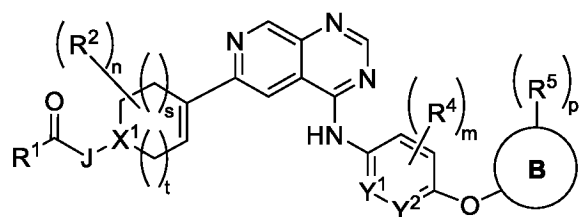
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

10. Соединение по п. 1, причем соединение представлено формулой (I-i-b):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

11. Соединение по п. 1, причем соединение представлено формулой (I-i-c):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

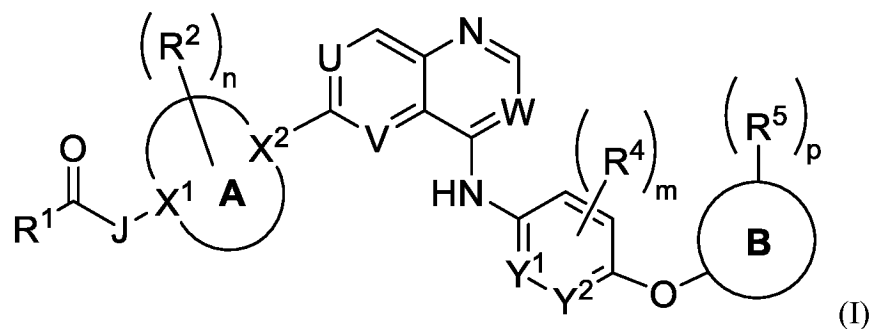
12. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где s равно 0 и t равно 1 или 2.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где s равно 1 и t равно 1.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически

приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $s$  равно 1 и  $t$  равно 2.

15. Соединение по формуле (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,  
где:

кольцо  $\textcircled{A}$  представляет собой 6–10-членный бициклический гетероцикл или 3–5- или 7–8-членный моноциклический гетероцикл;

кольцо  $\textcircled{B}$  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

$J$  представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или  $J$  представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образуют  $C_{1-4}$  алкиленовый мостик; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное



гетероциклическое кольцо;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^c$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;

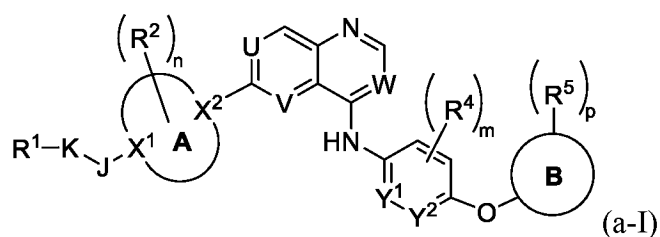
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;


$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и


$p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

16. Соединение по формуле (a-I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,  
где:

кольцо  представляет собой 3–10-членный гетероцикл,;

кольцо  представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

K представляет собой связь или SO<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> представляет собой CN, C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN, N(R<sup>n1</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два R<sup>a</sup>, взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае R<sup>n1</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-5</sub> алкил;

J представляет собой NR<sup>b</sup> и X<sup>1</sup> представляет собой CH; или J представляет собой связь и X<sup>1</sup> представляет собой N;

R<sup>b</sup> представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил; или взятые вместе два геминальных случая R<sup>2</sup> образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая R<sup>2</sup> взяты вместе, образует C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (например, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) алкиленовый мостик; или R<sup>d</sup> и случай R<sup>2</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

X<sup>2</sup> представляет собой -C=, -CH- или N;

U представляет собой CR<sup>c</sup> или N;

V представляет собой CR<sup>d</sup> или N;

W представляет собой N или CR<sup>e</sup>;

R<sup>c</sup> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси;

R<sup>d</sup> представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси, или R<sup>d</sup> и случай R<sup>2</sup>, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

R<sup>e</sup> представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой CH,  $CR^4$  или N, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой CH или  $CR^4$ ;

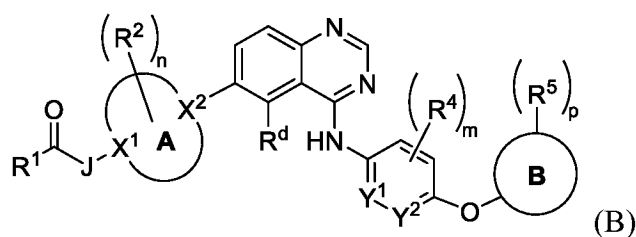
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

$p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

17. Соединение по формуле (B):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где:

кольцо **A** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой CN,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-5}$  галогеналкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой CH; или J представляет собой

связь и  $X^1$  представляет собой N;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе, образует  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленовый мостик; или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-8-членное гетероциклическое кольцо;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или N;

$R^d$  представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой CH,  $CR^4$  или N, при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой CH или  $CR^4$ ;

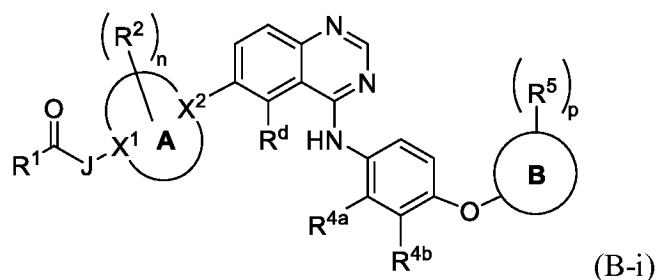
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси; и

$r$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

18. Соединение по п. 16, причем соединение представлено формулой (B-i):

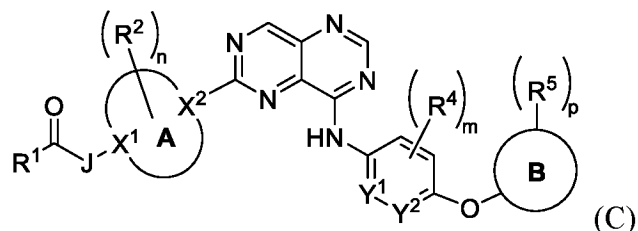


или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,

где каждый из  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный

C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси.

19. Соединение по формуле (C):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,  
где:

кольцо **(A)** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **(B)** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

R<sup>1</sup> представляет собой CN, C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, CN, N(R<sup>n1</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два R<sup>a</sup>, взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае R<sup>n1</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-5</sub> алкил;

J представляет собой NR<sup>b</sup> и X<sup>1</sup> представляет собой CH; или J представляет собой связь и X<sup>1</sup> представляет собой N;

R<sup>b</sup> представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил; или взятые вместе два геминальных случая R<sup>2</sup> образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая R<sup>2</sup> взяты вместе, образуют C<sub>1-4</sub> алкиленовый мостик;

n равно 0 или является целым числом от 1 до 3, включительно, в зависимости от

валентности, при условии, если кольцо **(A)** представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл с одним или двумя атомами кольца N, n равно 2 или 3;

X<sup>2</sup> представляет собой -C=, -CH- или N;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $\text{CH}$ ,  $\text{CR}^4$  или  $\text{N}$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и

$Y^2$  представляет собой  $\text{CH}$  или  $\text{CR}^4$ ;

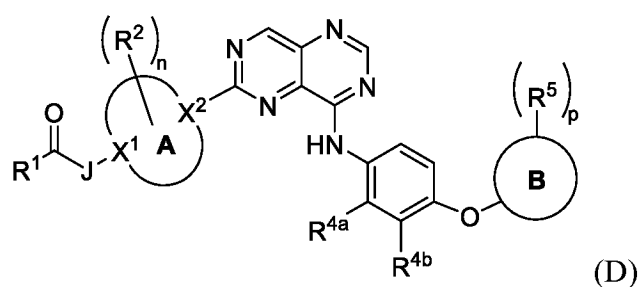
$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкокси;

$m$  равно 0 или является целым числом от 1 до 4, включительно, в зависимости от валентности;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкокси; и

$p$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

20. Соединение по формуле (D):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер,

где:

кольцо **A** представляет собой 3–10-членный гетероцикл;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$R^1$  представляет собой  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-5}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-5}$  алкенил,  $\text{C}_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероцикл, где алкенил, алкинил или гетероцикл необязательно замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген,  $\text{CN}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил,  $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил,  $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкилен- $\text{O}-\text{C}_{1-5}$  алкил,  $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $\text{R}^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $\text{C}_{1-5}$  алкил;

J представляет собой  $\text{NR}^b$  и  $\text{X}^1$  представляет собой  $\text{CH}$ ; или J представляет собой связь и  $\text{X}^1$  представляет собой N;

$\text{R}^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный алкил;

$\text{R}^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $\text{R}^2$  представляют собой оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $\text{R}^2$  взяты вместе, образуют  $\text{C}_1\text{-C}_4$  (например,  $\text{C}_1\text{-C}_2$ ) алкиленового мостика;

n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

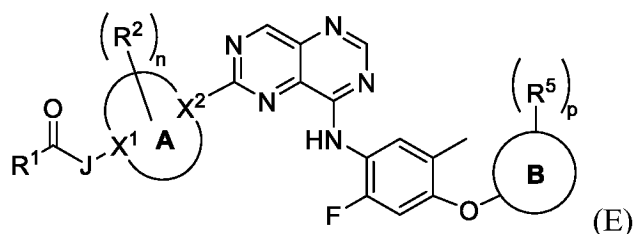
$\text{X}^2$  представляет собой  $\text{-C=}$ ,  $\text{-CH-}$  или N;

каждый из  $\text{R}^{4a}$  и  $\text{R}^{4b}$  независимо представляет собой галоген, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-5}$  алкокси;

$\text{R}^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный алкил или необязательно замещенный алкокси; и

r равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

21. Соединение по формуле (E):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где:

кольцо **A** представляет собой 3–10-членный гетероциклил;

кольцо **B** представляет собой 6–10-членный арил или 5–10-членный гетероарил;

$\text{R}^1$  представляет собой  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-5}$  алкил,  $\text{C}_{1-5}$  галогеналкил,  $\text{C}_{2-5}$  алкенил,  $\text{C}_{2-5}$  алкинил или 3–6-членный гетероциклил, где алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно замещен одним или более случаями  $\text{R}^a$ ;

$\text{R}^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген,  $\text{CN}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{n1})_2$ ,

необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкил, -O-C<sub>1-5</sub> алкилен-O-C<sub>1-5</sub> алкил, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероциклил или два R<sup>a</sup>, взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае R<sup>n1</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-5</sub> алкил;

J представляет собой NR<sup>b</sup> и X<sup>1</sup> представляет собой CH; или J представляет собой связь и X<sup>1</sup> представляет собой N;

R<sup>b</sup> представляет собой водород или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил;

R<sup>2</sup> независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил; или взятые вместе два геминальных случая R<sup>2</sup> образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая R<sup>2</sup> взяты вместе, образуют C<sub>1-4</sub> алкиленовый мостик;

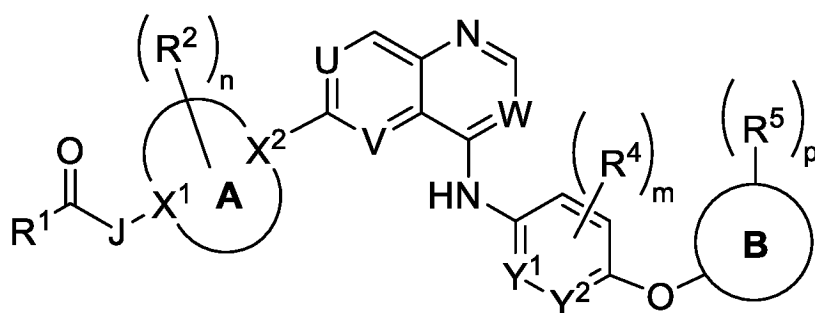
n равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

X<sup>2</sup> представляет собой -C=, -CH- или N;

R<sup>5</sup> независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси; и


p равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.

22. Соединение по формуле (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где:

кольцо  представляет собой частично ненасыщенный 3–8-членный моноциклический гетероциклил;

R<sup>1</sup> представляет собой CN, C<sub>1-5</sub> алкил, C<sub>1-5</sub> галогеналкил, C<sub>2-5</sub> алкенил, C<sub>2-5</sub> алкинил или 3–6-членный гетероциклил, где алкенил, алкинил или гетероциклил необязательно



замещен одним или более случаями  $R^a$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой галоген,  $CN$ ,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкил,  $-O-C_{1-5}$  алкилен- $O-C_{1-5}$  алкил,  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл или два  $R^a$ , взятые вместе, образуют необязательно замещенную алкенильную группу;

в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил;

$J$  представляет собой  $NR^b$  и  $X^1$  представляет собой  $CH$ ; или  $J$  представляет собой связь и  $X^1$  представляет собой  $N$ ;

$R^b$  представляет собой водород или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил;

$R^2$  независимо в каждом случае представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил; или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент; или два негеминальных случая  $R^2$  взяты вместе с образованием  $C_1-C_4$  (например,  $C_1-C_2$ ) алкиленовый мостик;

$n$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью;

$X^2$  представляет собой  $-C=$ ,  $-CH-$  или  $N$ ;

$U$  представляет собой  $CR^c$  или  $N$ ;

$V$  представляет собой  $CR^d$  или  $N$ ; при условии, что по меньшей мере один из  $U$  и  $V$  представляет собой  $N$ ;

$R^c$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;

$R^d$  представляет собой водород, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3–6-членное гетероциклическое кольцо;

$W$  представляет собой  $N$  или  $CR^e$ ;

$R^e$  представляет собой водород, галоген (например, фтор) или циано;

каждый  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляет собой  $CH$ ,  $CR^4$  или  $N$ , при условии, что по меньшей мере один из  $Y^1$  и  $Y^2$  представляет собой  $CH$  или  $CR^4$ ;


$R^4$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкокси;


$m$  равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 4, включительно, что допускается валентностью;


$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой галоген, необязательно


замещенный C<sub>1-5</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкокси; и


r равно 0 или представляет собой целое число от 1 до 3, включительно, что допускается валентностью.


23. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо  представляет собой 4–7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо  представляет собой 6–10-членный спиробициклический гетероцикл или конденсированный бициклический гетероцикл.

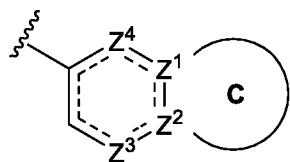
25. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо  содержит одну и только одну двойную связь.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо  представляет собой азетидинил, спироциклический бис-азетидинил, пирролидинил, пирролинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, азепанил или тетрагидроазепинил.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо  представляет собой 5–10-членный гетероарил.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо  представляет собой 9-членный бициклический гетероарил.

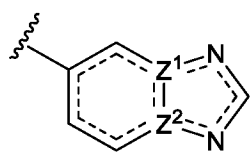
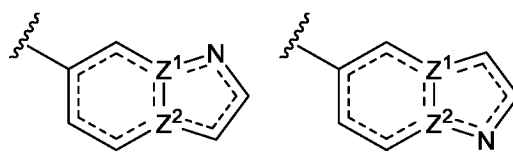
29. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где кольцо **(B)** представляет собой



, **(C)** (включая  $Z^1$  и  $Z^2$ ) представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; каждый  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$  и  $Z^4$  независимо представляет собой C или N, в зависимости от валентности; и любой атом кольца **(B)** может быть замещен  $R^5$ , в зависимости от валентности.

30. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или

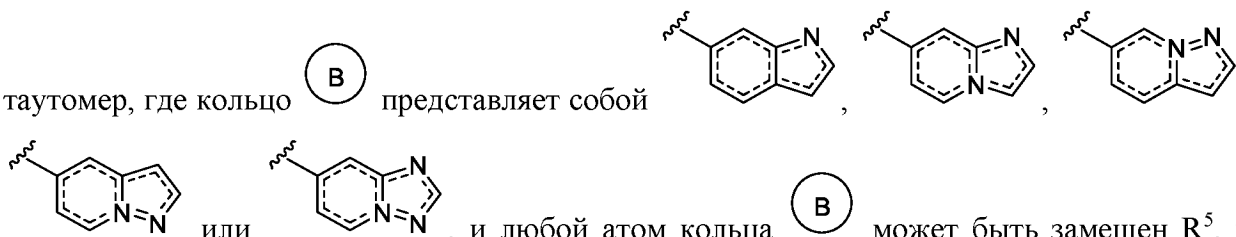
таутомер, где кольцо **(B)** представляет собой



, и любой атом кольца **(B)** может быть замещен  $R^5$ , в зависимости от валентности.

31. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или

таутомер, где кольцо **(B)** представляет собой



или **(B)** может быть замещен  $R^5$ , в зависимости от валентности.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный одним или более случаями  $R^a$ .

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой  $C_{2-5}$  алкенил,

необязательно замещенный одним или более случаями R<sup>a</sup>.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>2-5</sub> алкинил, необязательно замещенный одним или более случаями R<sup>a</sup>.

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> представляет собой этенил, этинил, метил, этил или оксиранил.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> замещен по меньшей мере одним R<sup>a</sup>, который представляет собой CN, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, морфолинометил или пирролидинил.

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где R<sup>1</sup> является незамещенным.

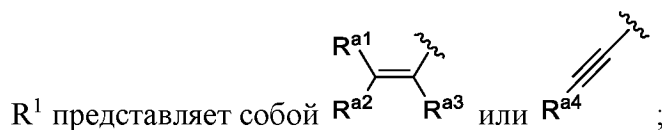
38. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где J представляет собой NR<sup>b</sup>; и X<sup>1</sup> представляет собой СН.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где J представляет собой связь и X<sup>1</sup> представляет собой N.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где K представляет собой SO<sub>2</sub>.

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где J представляет собой связь; K представляет собой связь; и R<sup>1</sup> представляет собой CN.

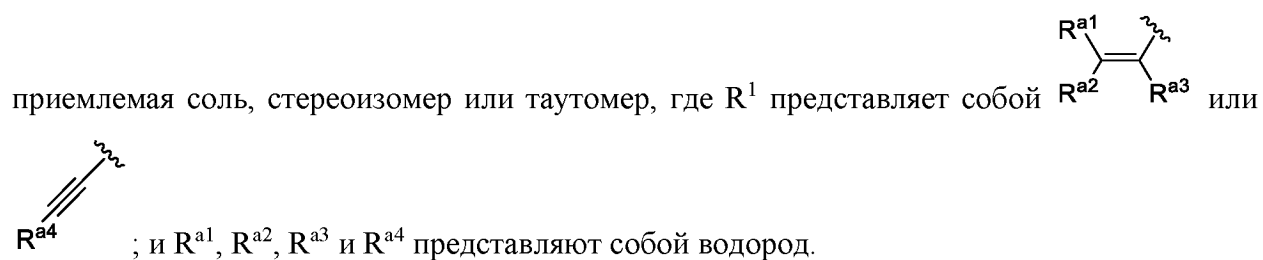
42. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где



каждый  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{a3}$  и  $R^{a4}$  независимо представляет собой водород, галоген, CN,  $N(R^{n1})_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CH_2O-(CH_2)_{1-2}-O-C_{1-5}$  алкил, необязательно замещенный  $-CO_2-C_{1-5}$  алкил или необязательно замещенный 3–6-членный гетероцикл; и в каждом случае  $R^{n1}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-5}$  алкил.

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $R^2$  независимо в каждом случае представляет собой  $-CH_3$  или  $CH_2F$ , или взятые вместе два геминальных случая  $R^2$  образуют оксо-фрагмент, или два негеминальных случая  $R^2$ , взятые вместе, образуют метиленовый или этиленовый мостик, или  $R^d$  и случай  $R^2$ , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют гетероциклическое кольцо.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $R^1$  представляет собой



45. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $X^2$  представляет собой  $-C=$ .

46. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $X^2$  представляет собой N.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $X^2$  представляет собой  $-CH-$ .

48. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где U представляет собой CR<sup>c</sup>.
49. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где R<sup>c</sup> представляет собой водород или фтор.
50. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где U представляет собой N.
51. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где V представляет собой CR<sup>d</sup>.
52. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где R<sup>d</sup> представляет собой водород, фтор, метил или метокси.
53. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где V представляет собой N.
54. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где W представляет собой N.
55. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где W представляет собой CR<sup>e</sup>.
56. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где W представляет собой CH или CF.
57. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляют собой CR<sup>4</sup>.
58. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>4</sup>; и Y<sup>2</sup>

представляет собой N.

59. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $R^4$  независимо в каждом случае представляет собой фтор, хлор, метил, метокси или дифторметил.

60. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где n равно 0.

61. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где n является целым числом от 1 до 2.

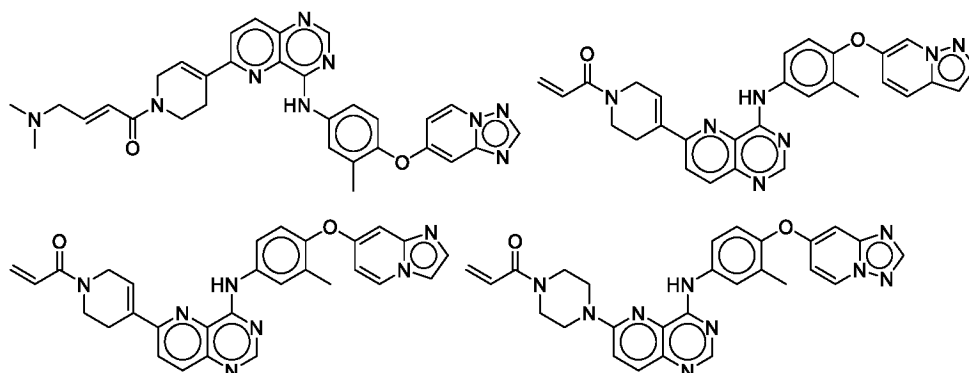
62. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где m равно 0, 1 или 2.

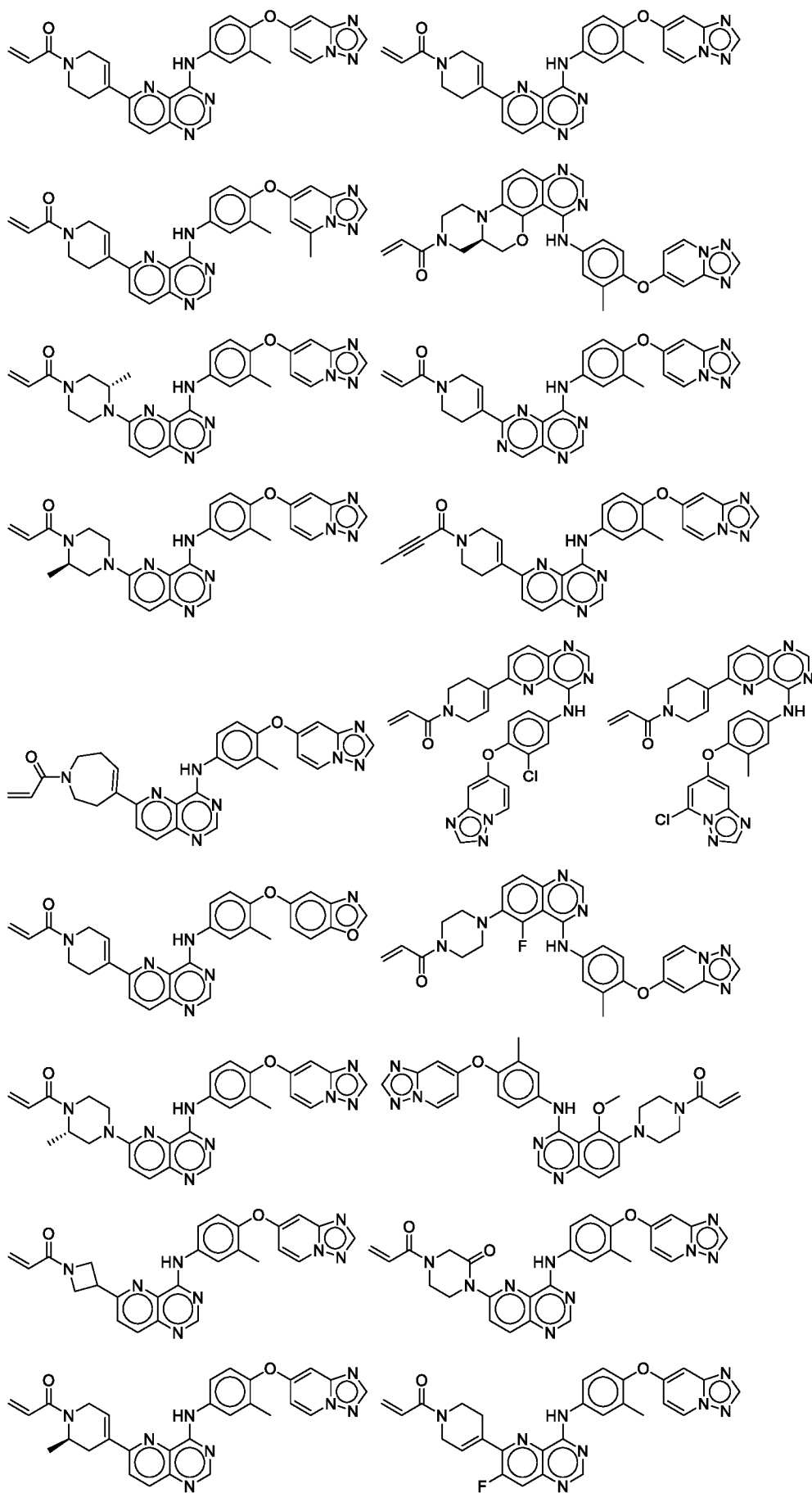
63. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где m равно 2.

64. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где  $R^5$  независимо в каждом случае представляет собой фтор, хлор, метил, этил или метокси.

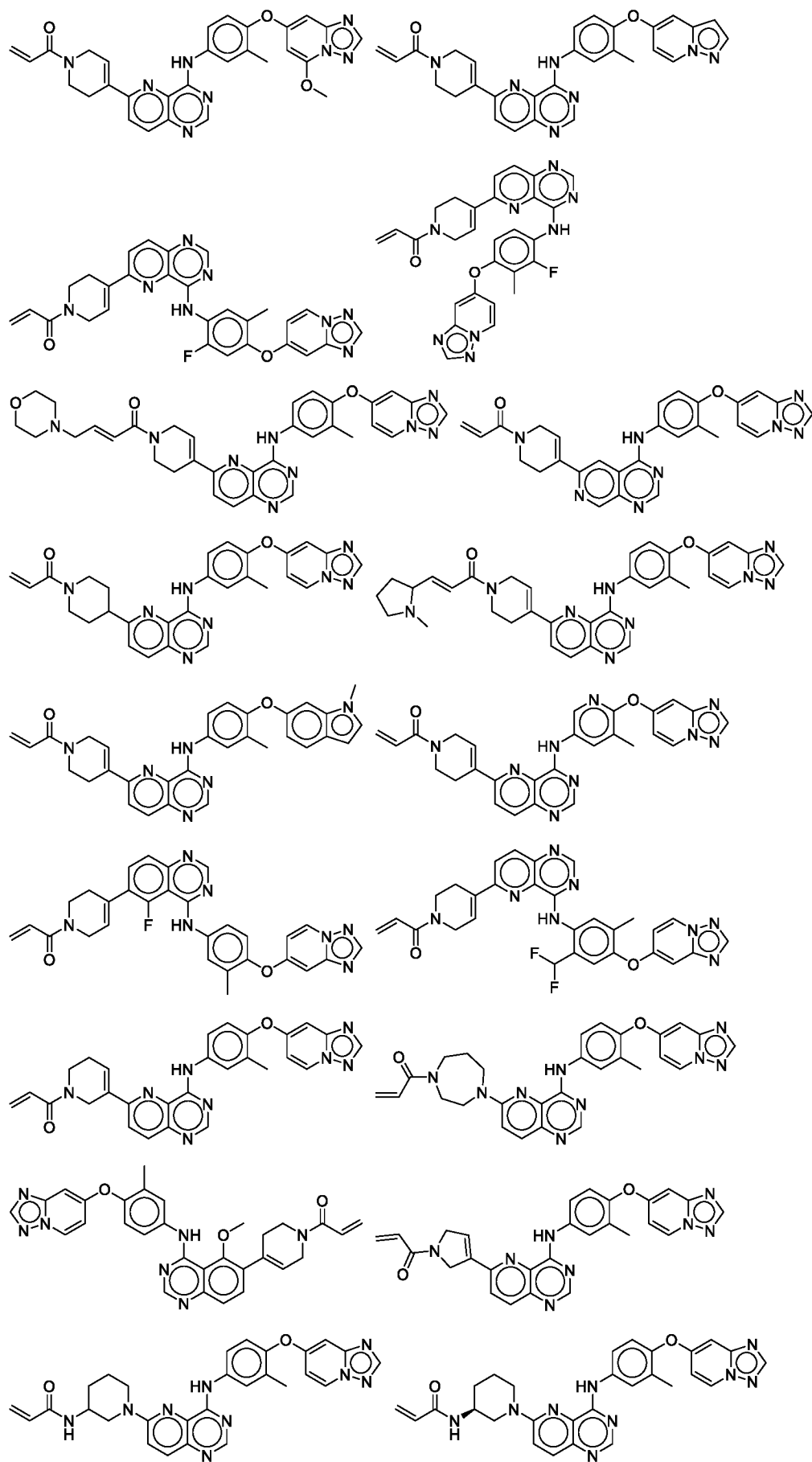
65. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер, где p равно 0.

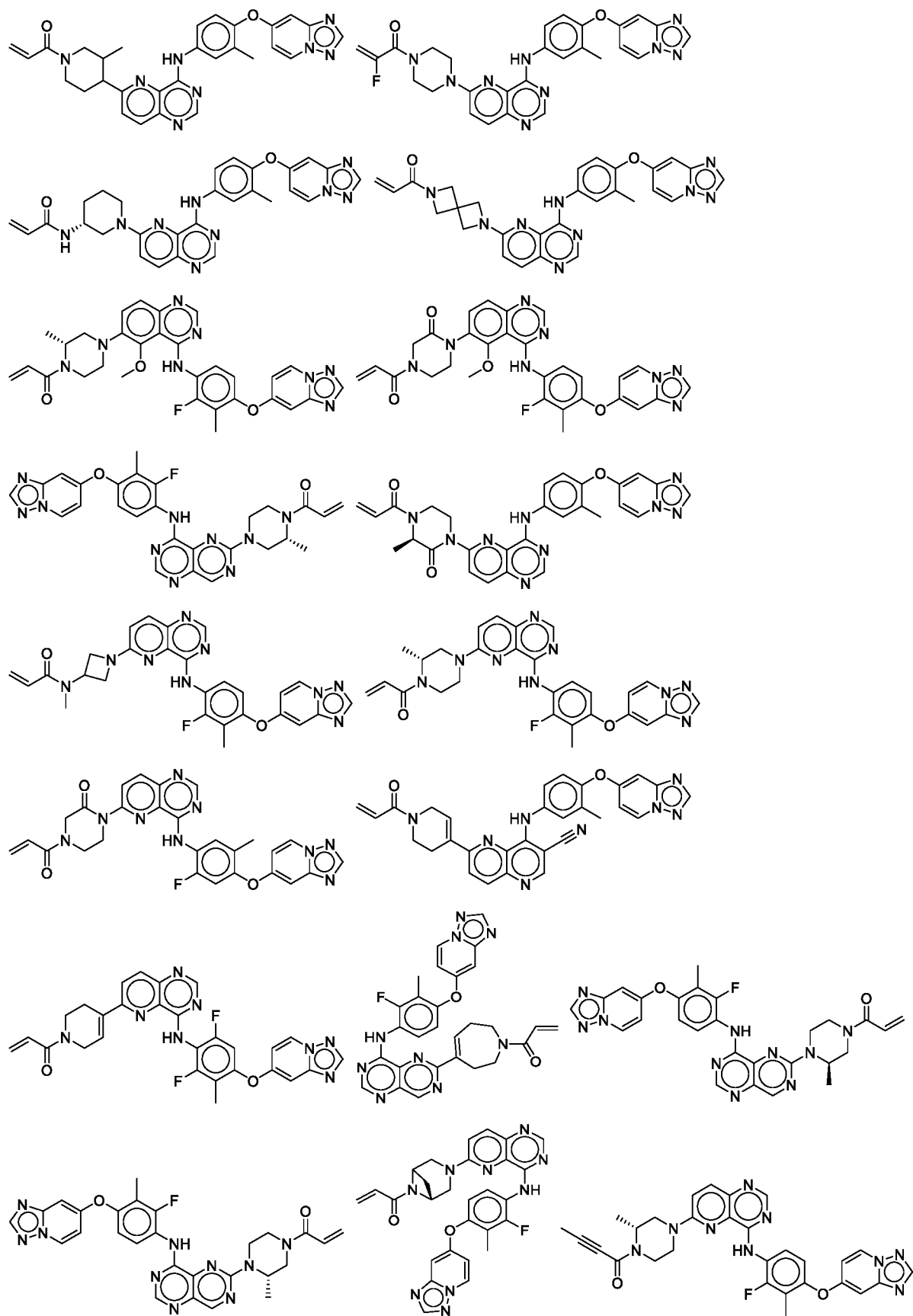
66. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

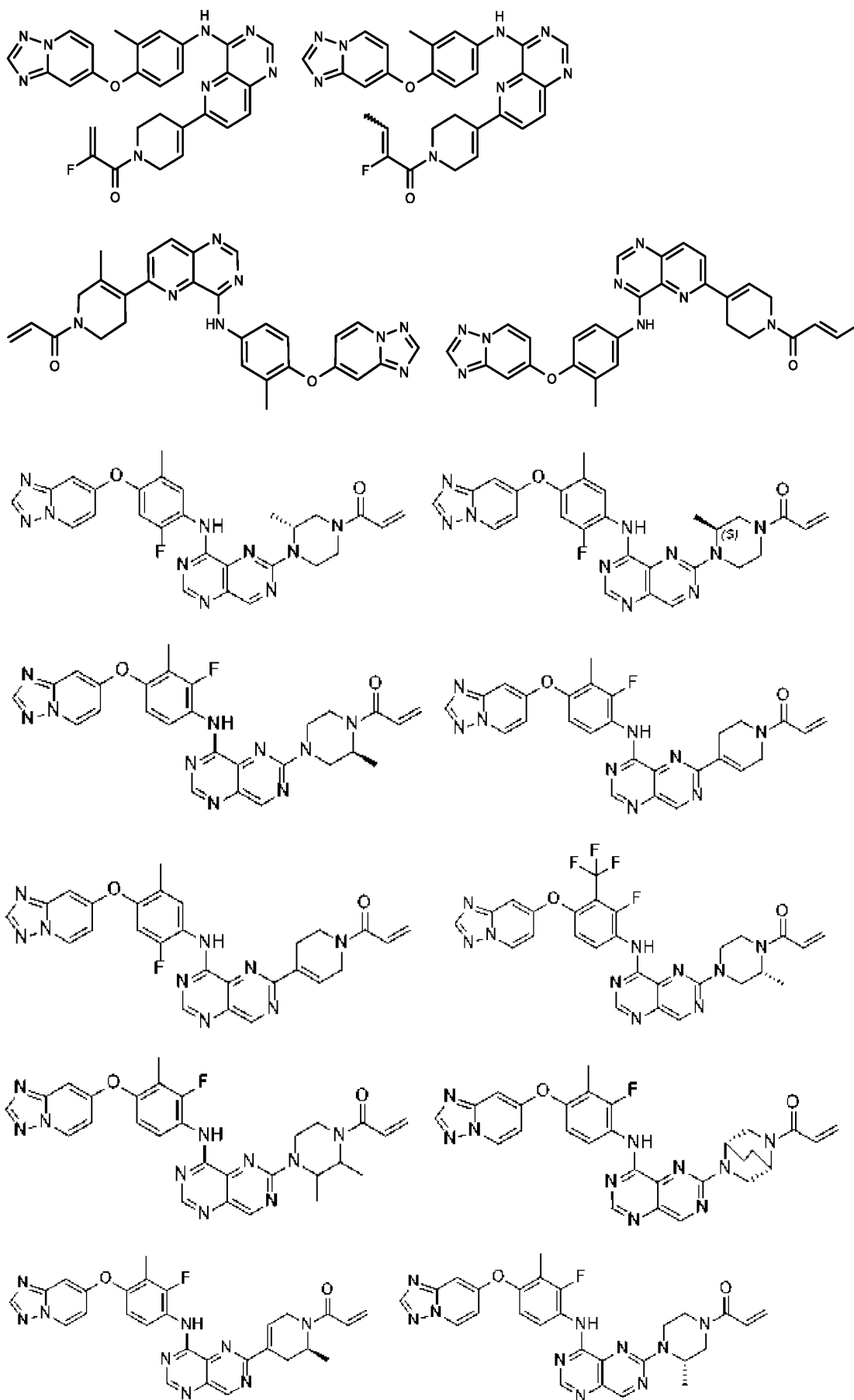


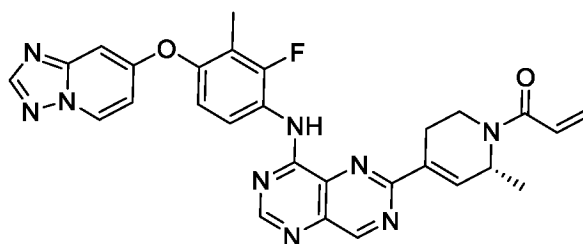
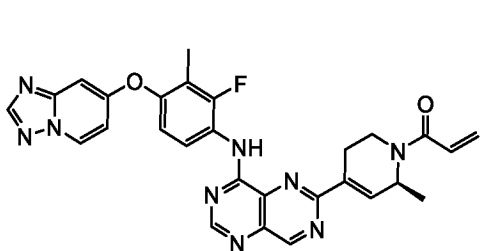
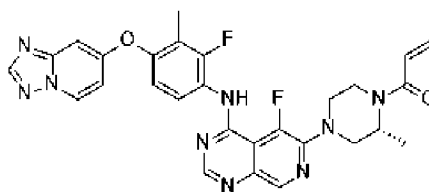
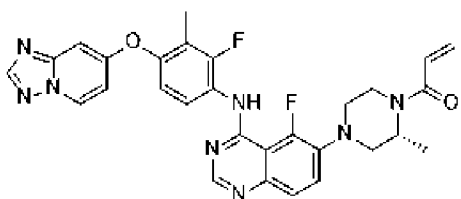
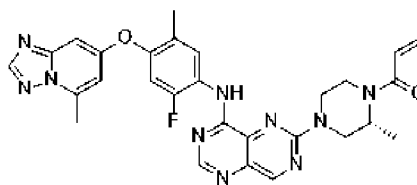
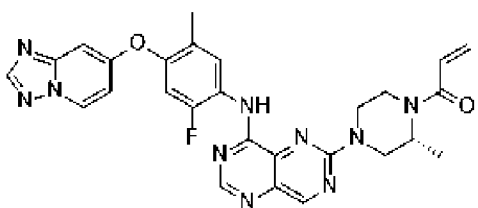
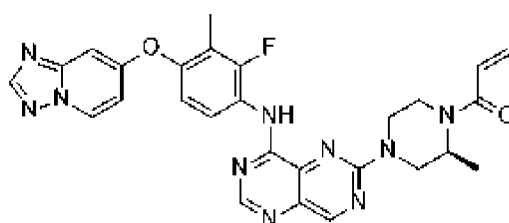
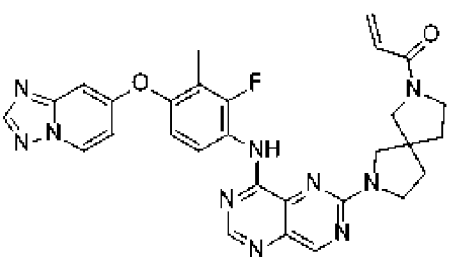
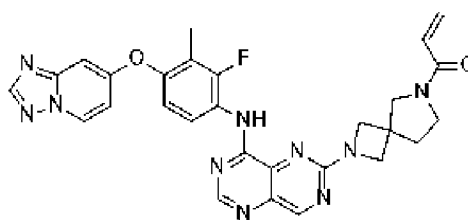
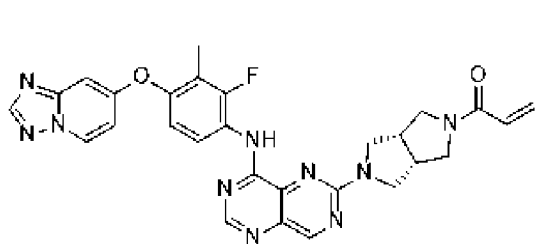
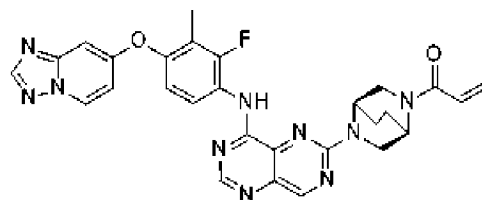
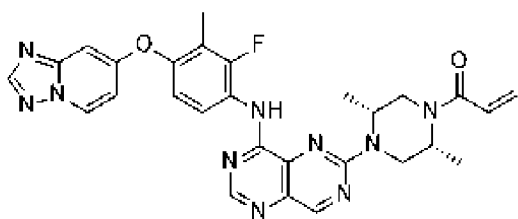


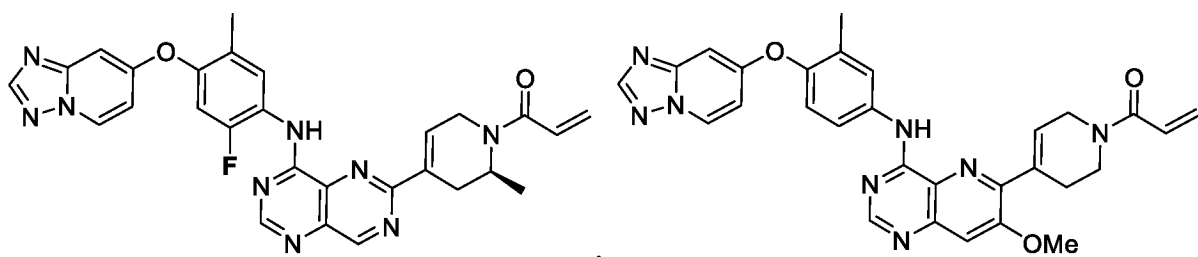
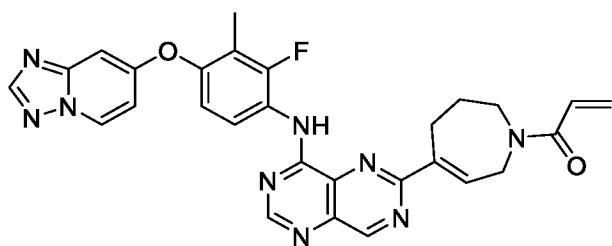
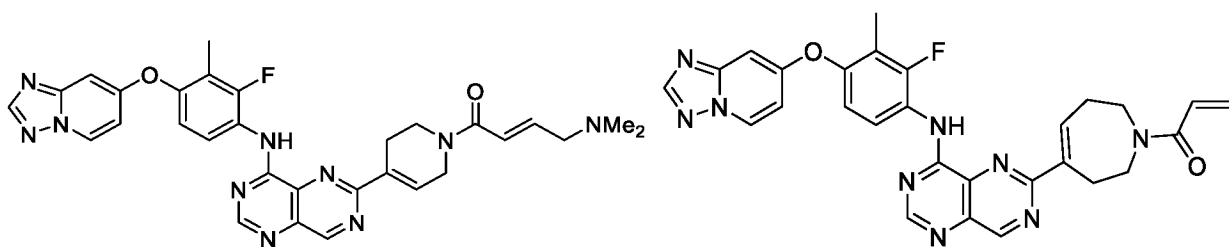
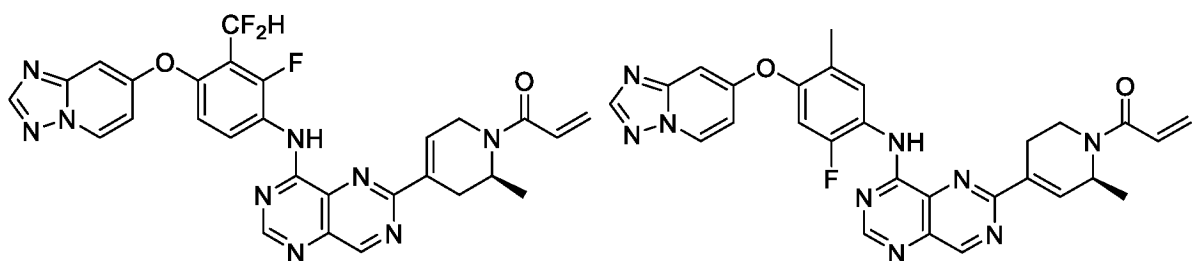
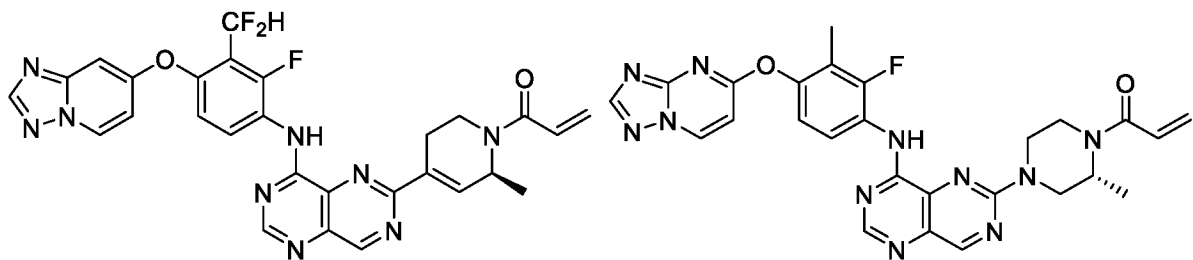
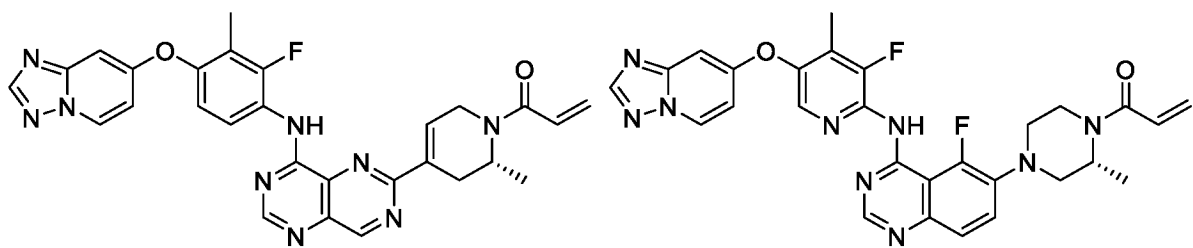


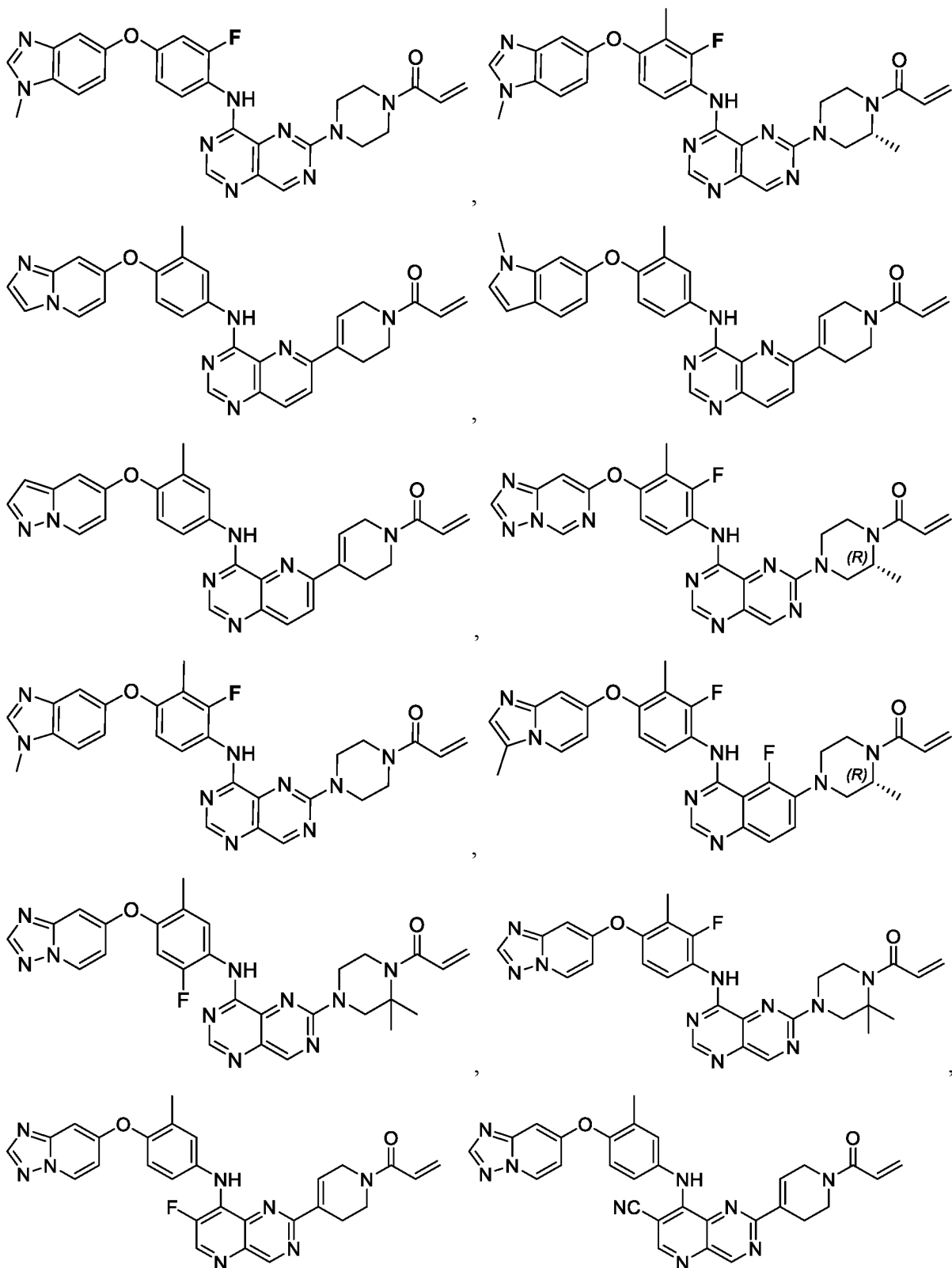


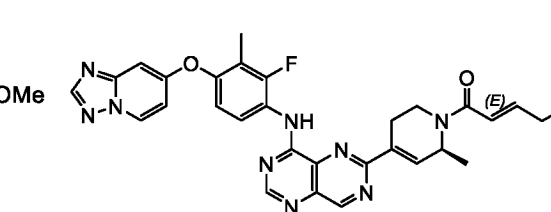
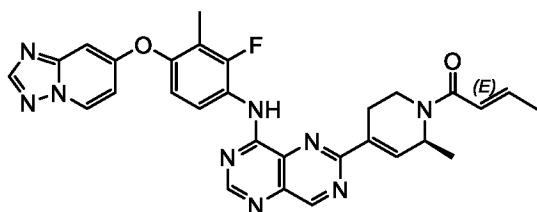
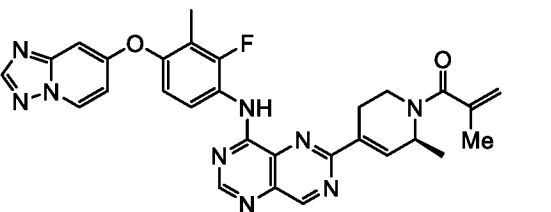
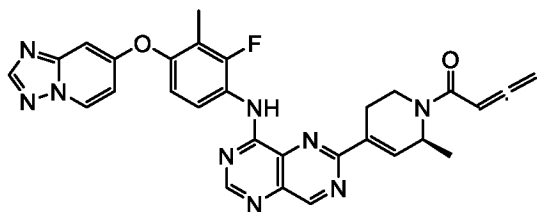
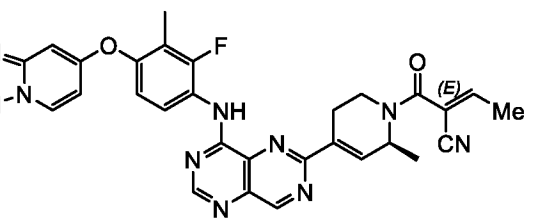
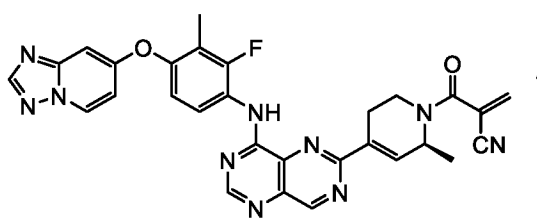
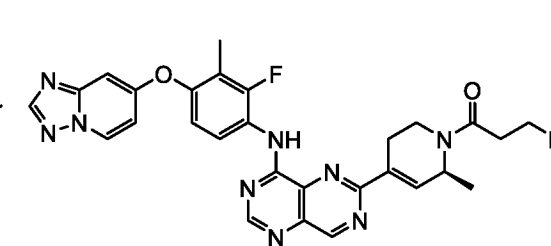
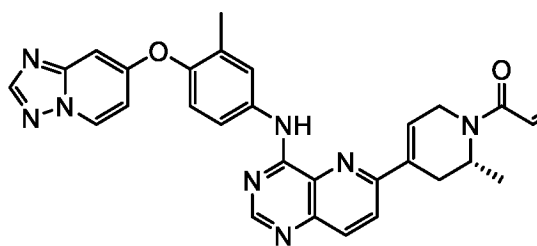
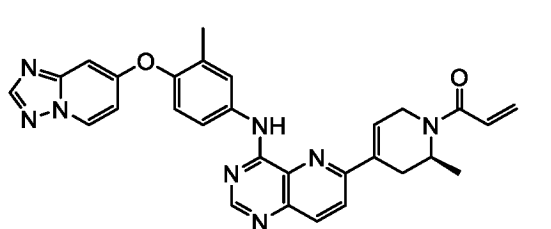
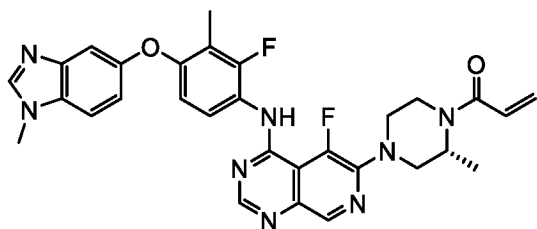
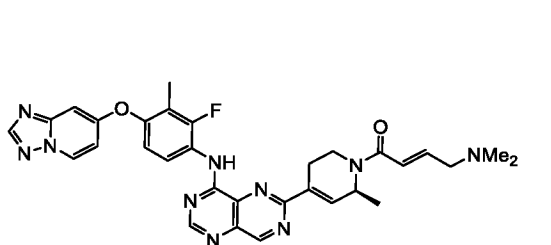
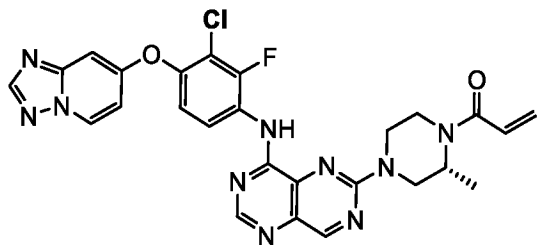
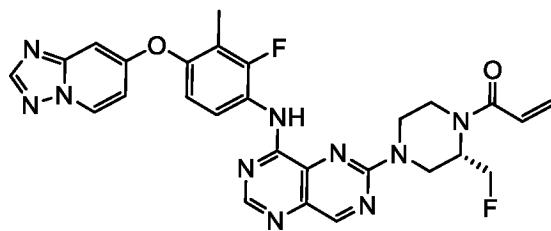
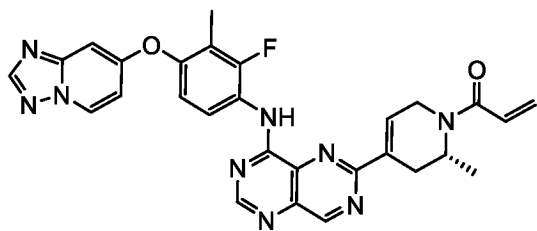


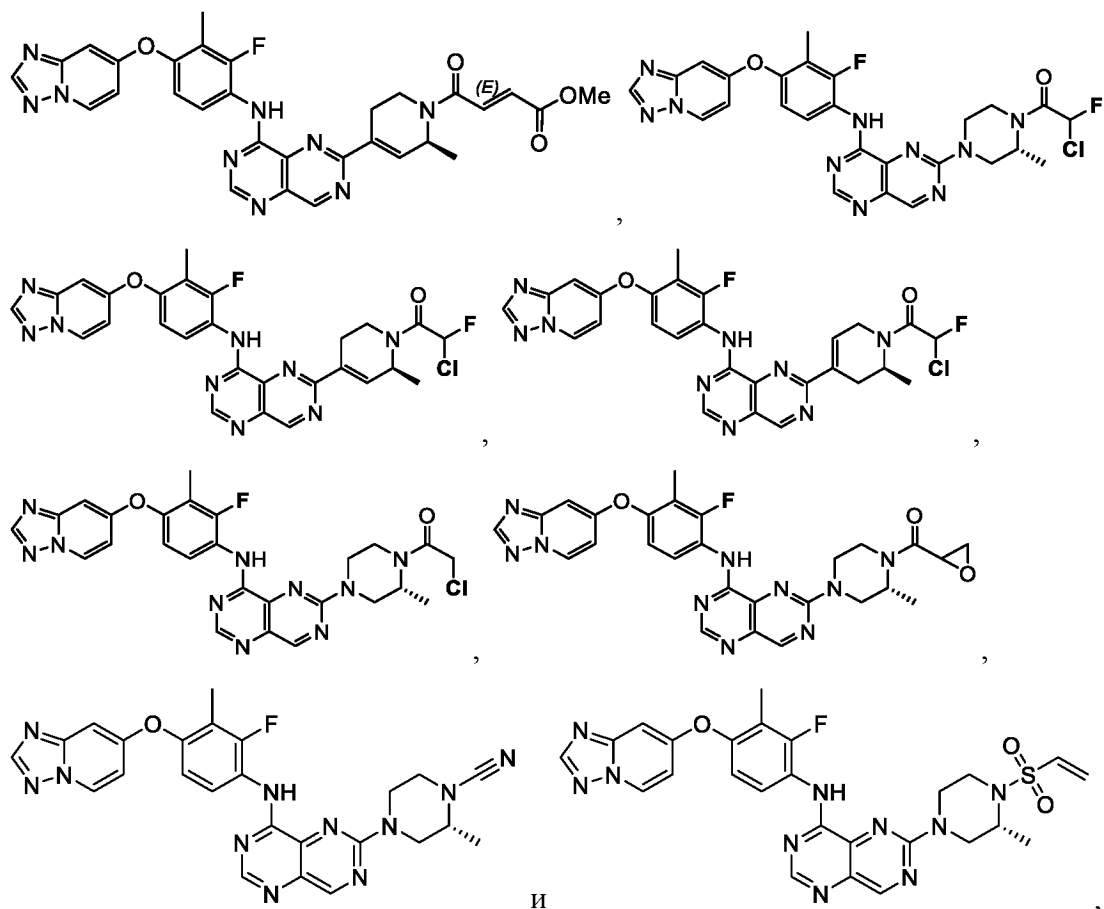












или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или таутомер.

67. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или таутомер; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

68. Способ лечения рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 67.

69. Способ лечения рака, ассоциированного с рецептором эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), предусматривающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 67.



70. Способ по п. 68 или п. 69, в котором рак ассоциирован со сверхэкспрессией HER2, и/или амплификацией HER2, и/или мутацией(-ями) HER2.
71. Способ по п. 70, в котором рак ассоциирован с мутацией(-ями) экзона 20 HER2.
72. Способ по любому из пп. 68–71, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого или плоскоклеточный рак головы и шеи.
73. Способ по п. 72, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
74. Способ по п. 73, в котором немелкоклеточный рак легкого характеризуется одной или более мутациями ErbB.
75. Способ по п. 73, в котором немелкоклеточный рак легкого характеризуется одной или более мутациями вставки экзона 20 EGFR.
76. Способ по п. 73, в котором немелкоклеточный рак легкого характеризуется одной или более мутациями вставки экзона 20 HER2.
77. Способ селективного ингибирования HER2 дикого типа по сравнению с EGFR дикого типа и/или мутантом EGFR у млекопитающего (например, субъекта-человека), имеющего рак, предусматривающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 67.
78. Способ селективного ингибирования мутанта(-ов) HER2 по сравнению с EGFR дикого типа и/или мутантом EGFR у млекопитающего (например, субъекта-человека), имеющего рак, предусматривающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 67.
79. Способ по п. 77 или п. 78, в котором мутант HER2 содержит мутацию экзона 20.

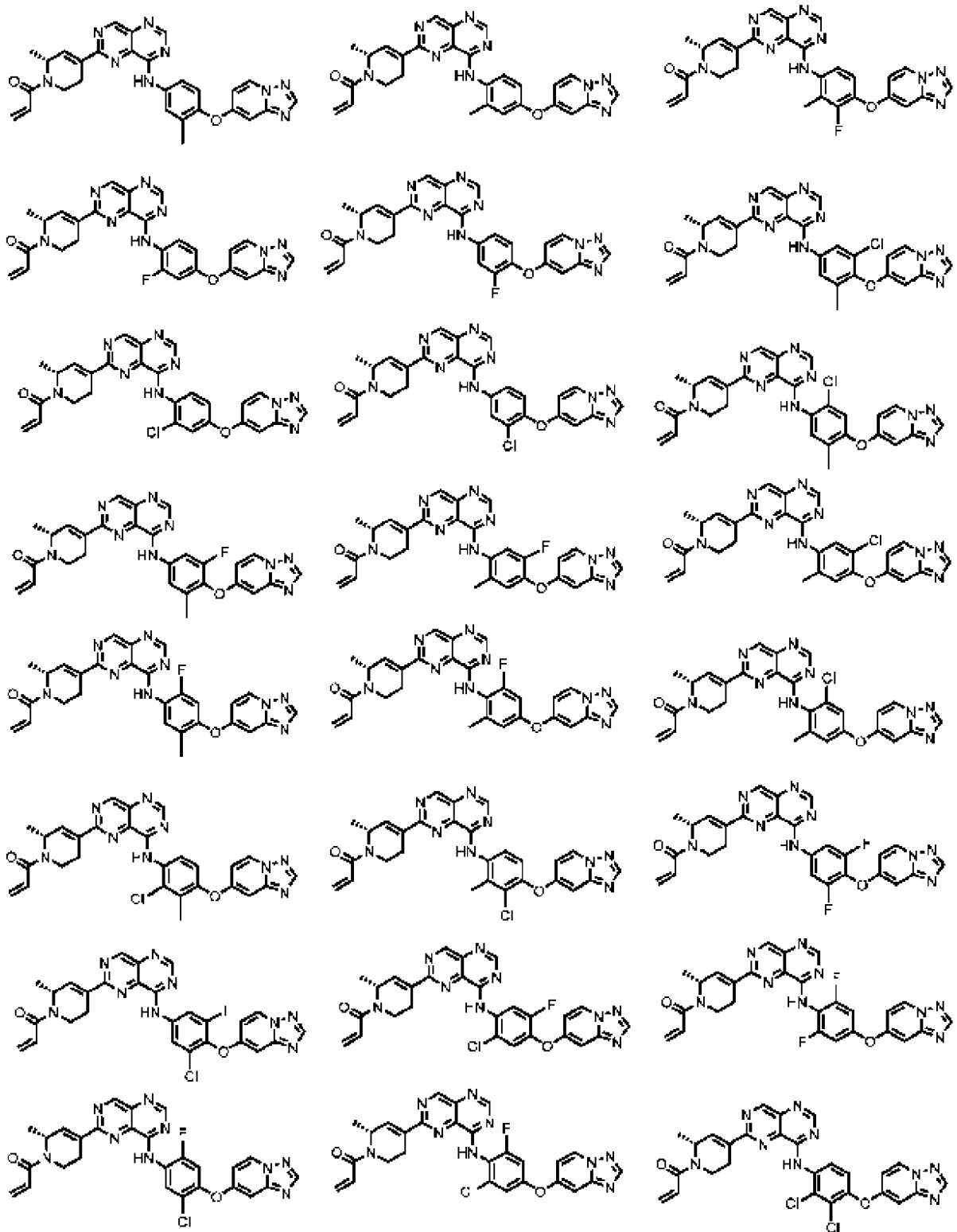
80. Способ по п. 79, где мутация экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из вставки YVMA, вставки VC и вставки GSP.
81. Способ по п. 80, в котором мутация вставки экзона 20 HER2 представляет собой одну или более, выбранных из A775\_G776insYVMA, P780\_Y781insGSP, G776 > VC, G776 > IC, G776 > LC, G778\_S779insCPG и G780\_P781dupGSP.
82. Способ по п. 77 или п. 78, в котором мутант HER2 содержит мутацию, не являющуюся мутацией экзона 20.
83. Способ по п. 82, в котором мутация, не являющаяся мутацией экзона 20, является одной или более, выбранной из L755S, S310F, R678Q, V842I и V777X.
84. Способ по любому из пп. 68–83, в котором млекопитающее представляет собой субъекта-человека, у которого выявлен или диагностирован HER2-ассоциированный рак.
85. Способ по любому из пп. 68–84, дополнительно предусматривающий введение второго терапевтического агента.
86. Способ по п. 85, в котором второй терапевтический агент представляет собой иммуномодулятор или аналог платины.
87. Способ регулирования уровня HER2 в клетке, предусматривающий приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1–66, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером, или фармацевтической композицией по п. 67.
88. Способ повышения уровня HER2 в клетке, предусматривающий приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1–66, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером, или фармацевтической композицией по п. 67.

89. Способ снижения фосфорилирования HER2 в клетке, предусматривающий приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1–66, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером или таутомером, или фармацевтической композицией по п. 67.

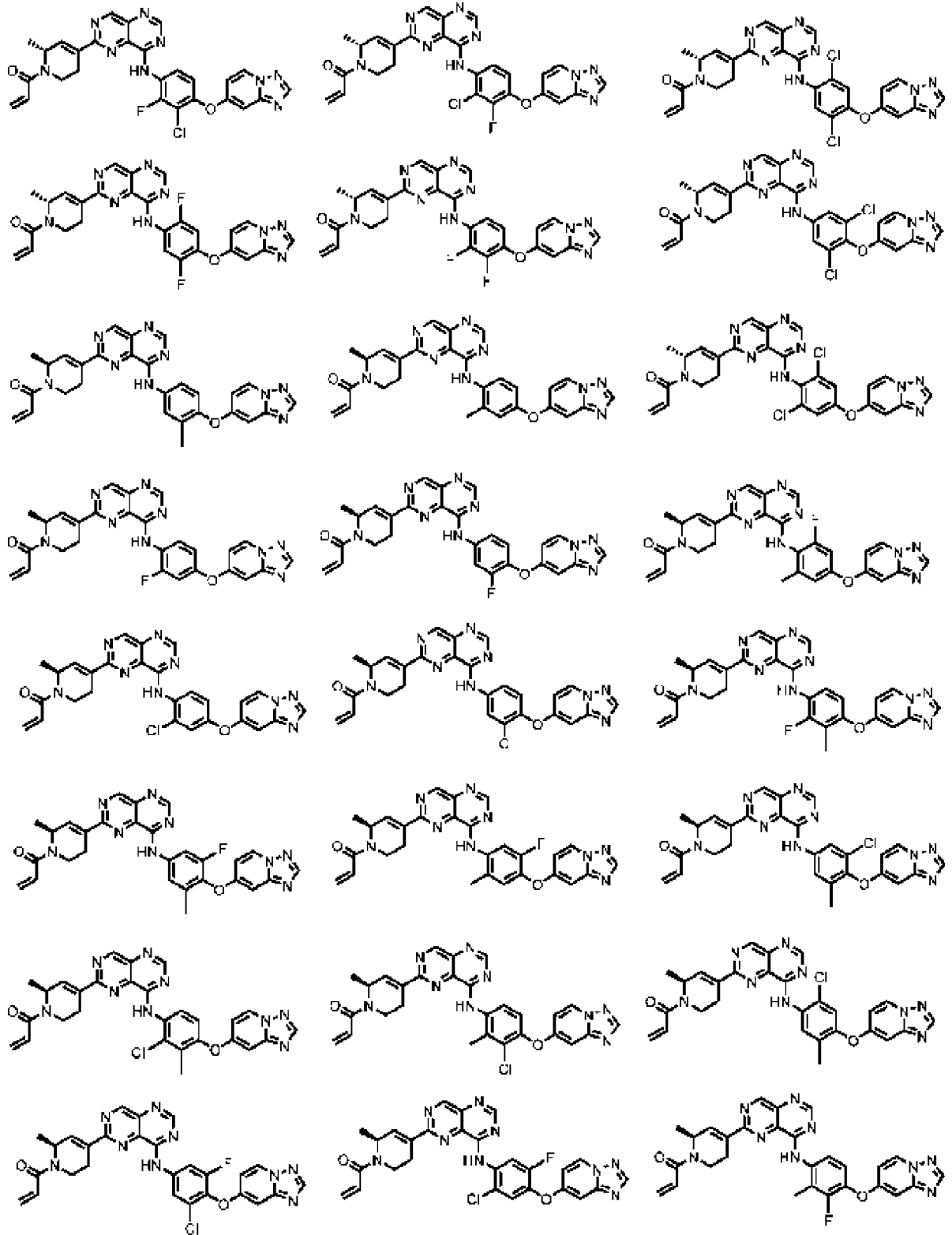
90. Способ по любому из пп. 87–89, в котором клетка находится в организме млекопитающего.

91. Способ по любому из пп. 87–89, в котором клетка находится в организме субъекта-человека.

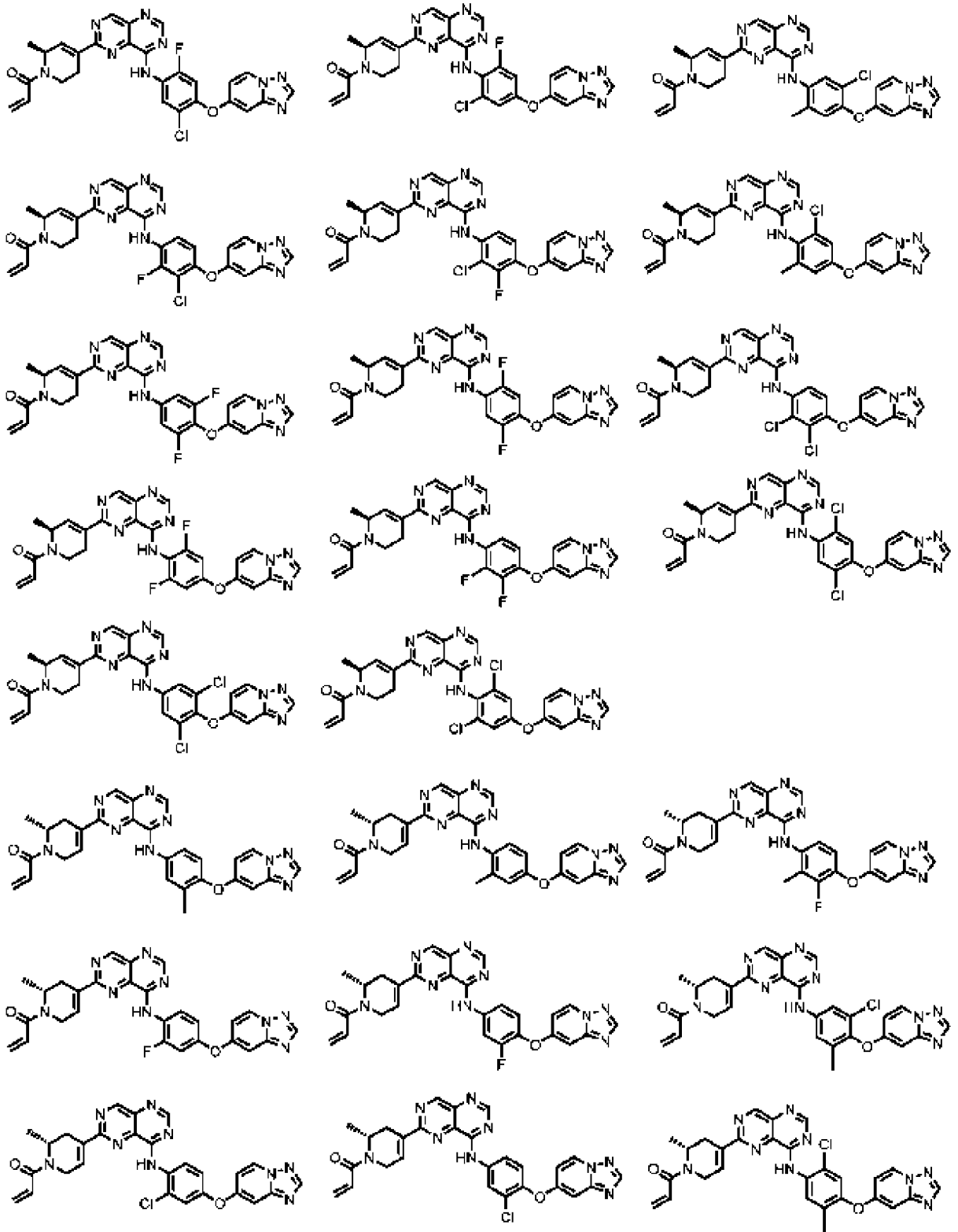
Фиг. 1



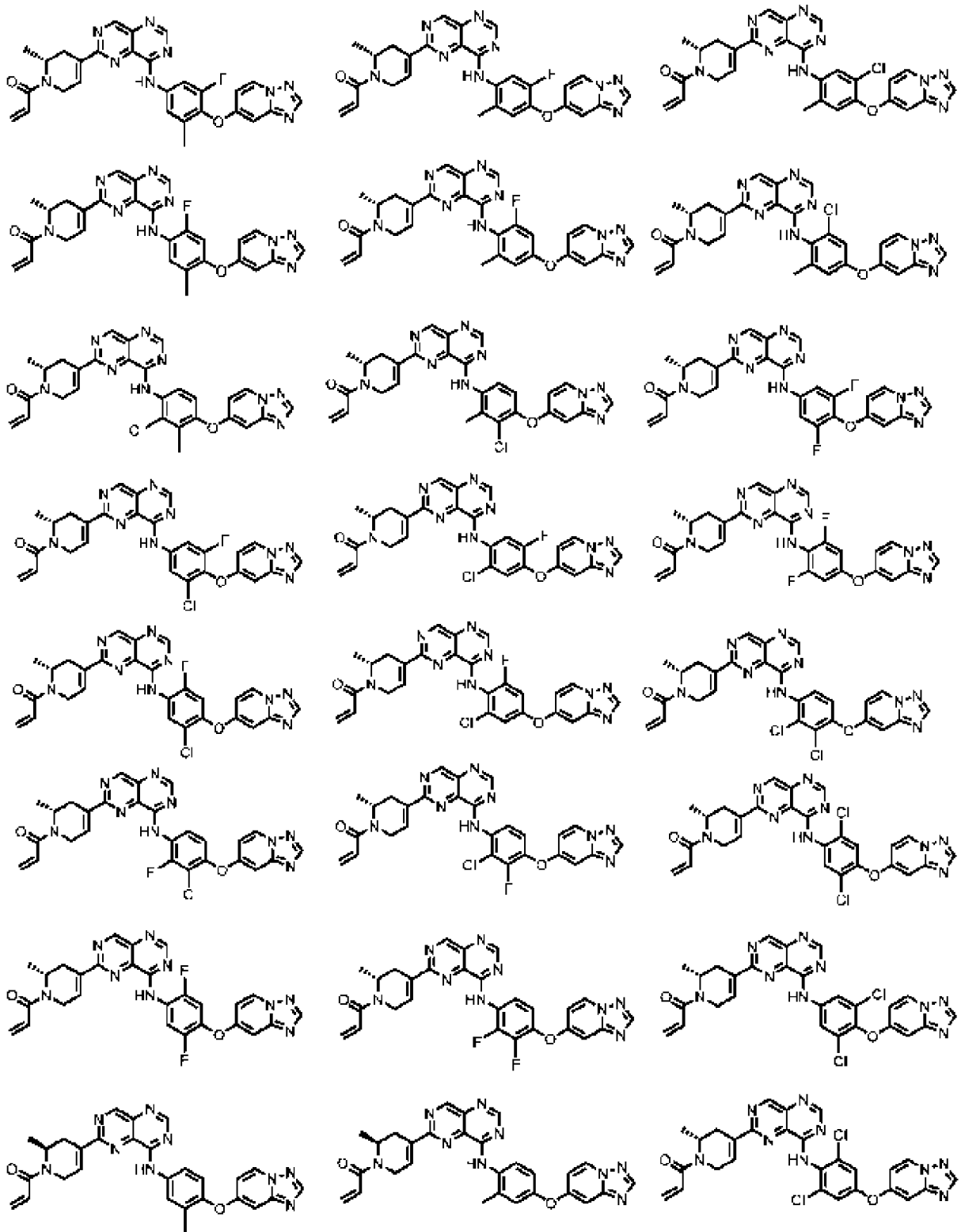
Фиг. 2



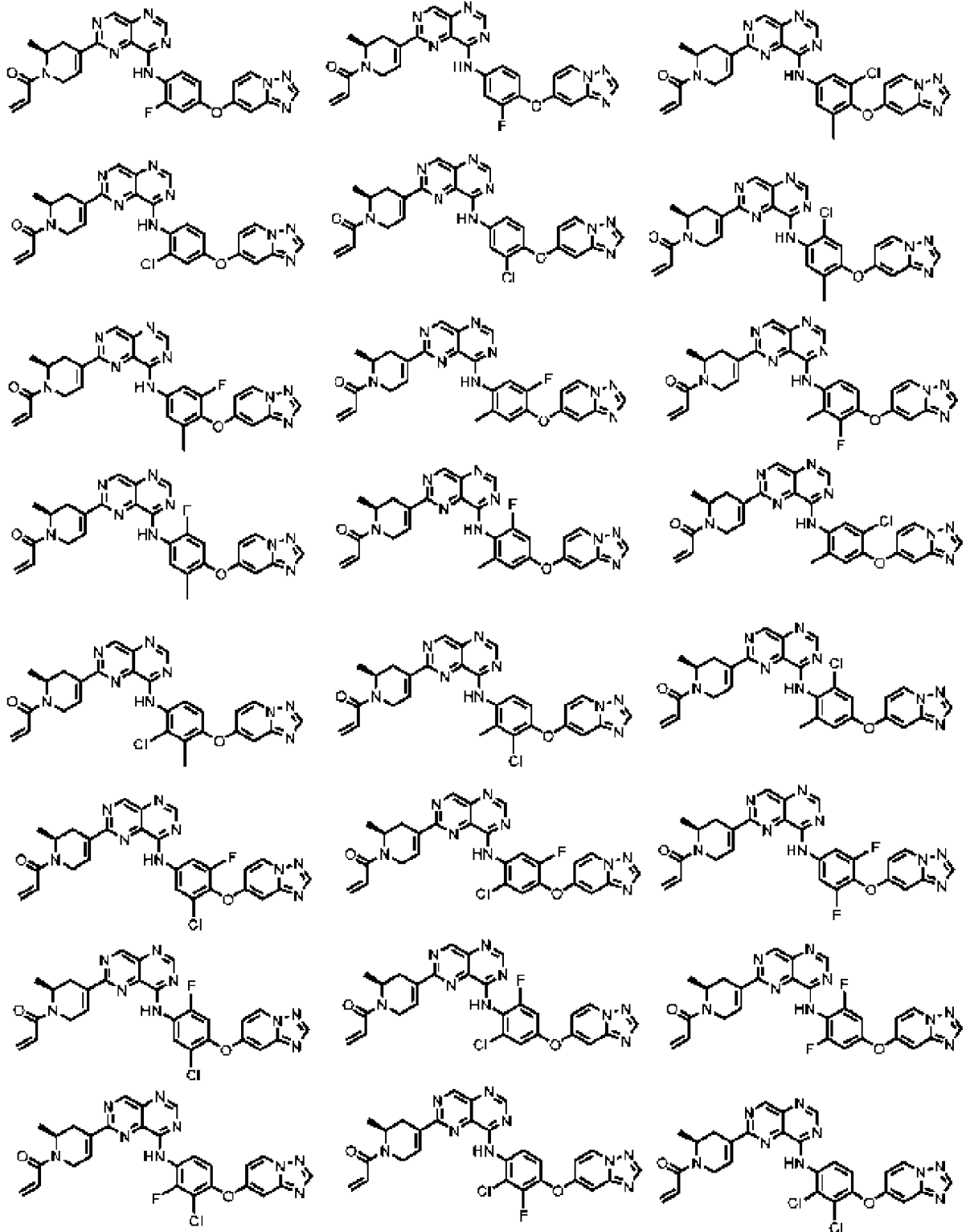
Фиг. 3



Фиг. 4

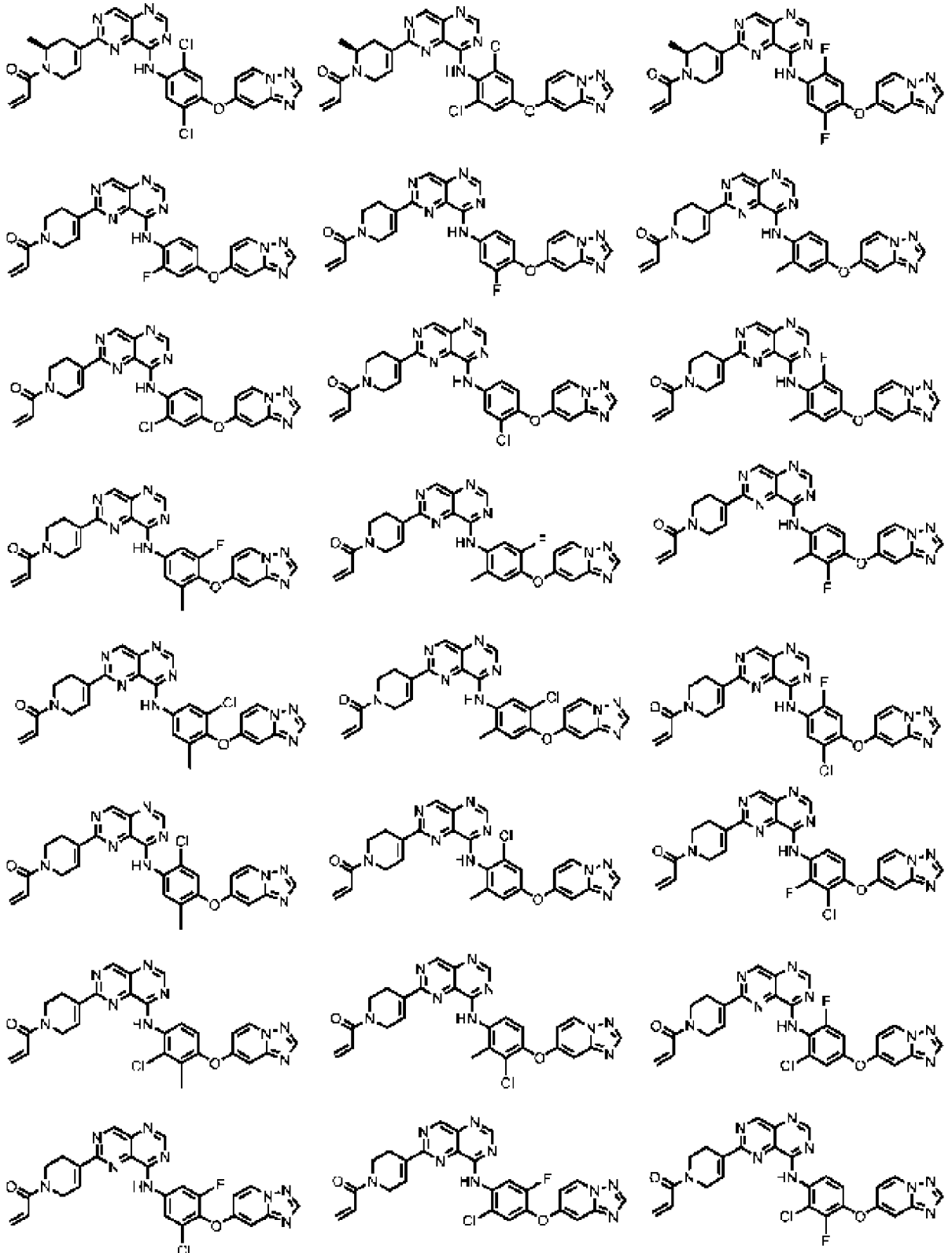


Фиг. 5

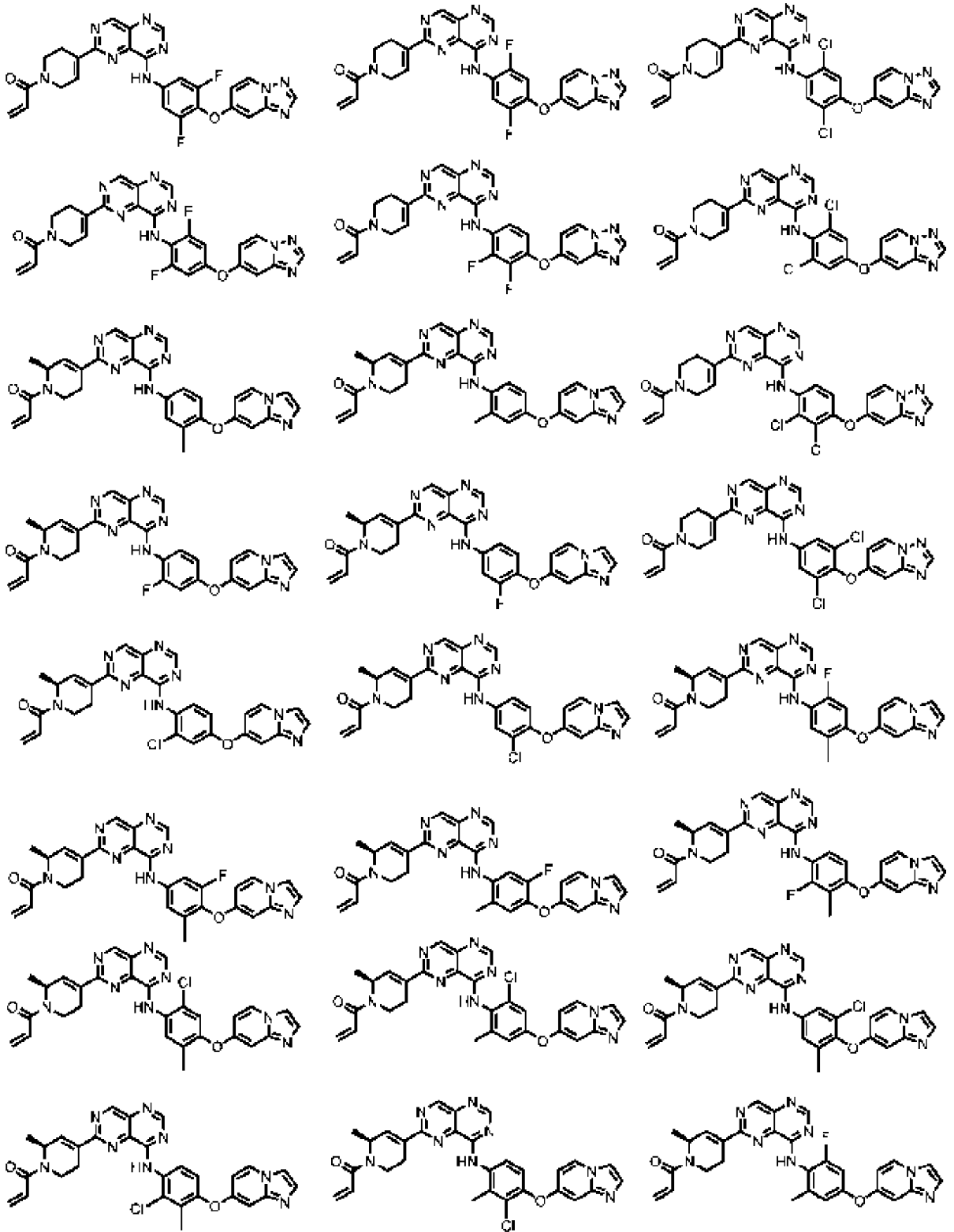




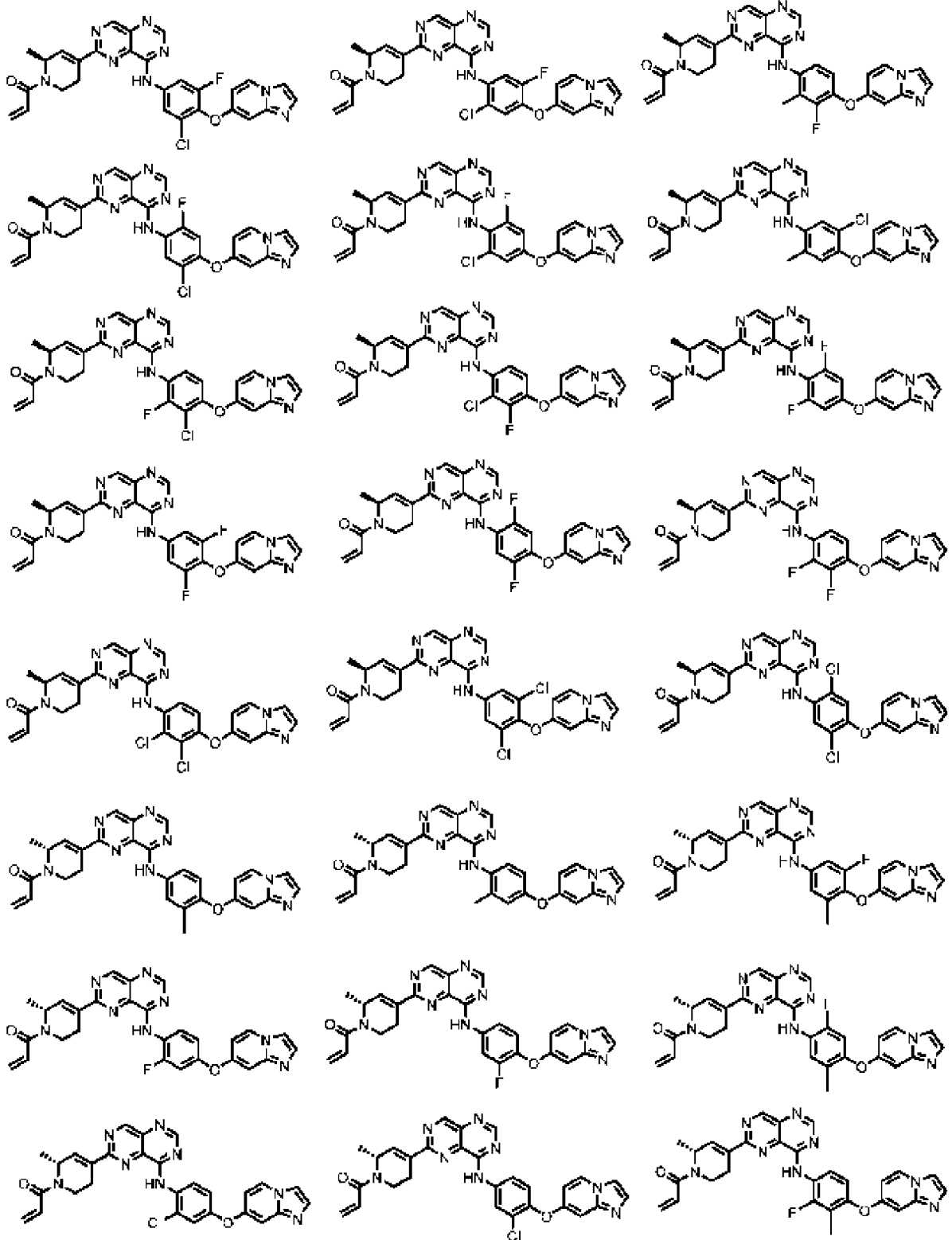
Фиг. 6



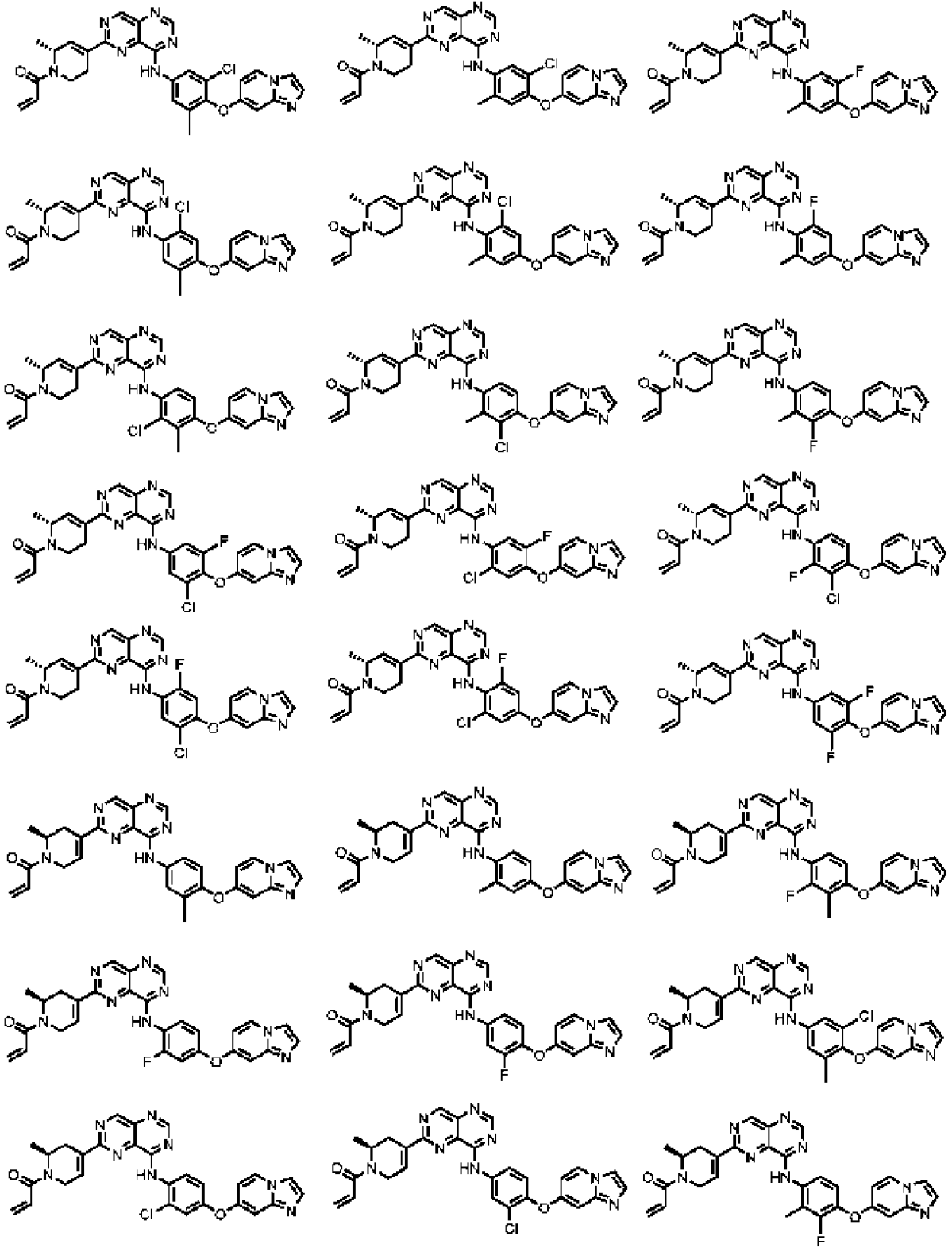
Фиг. 7



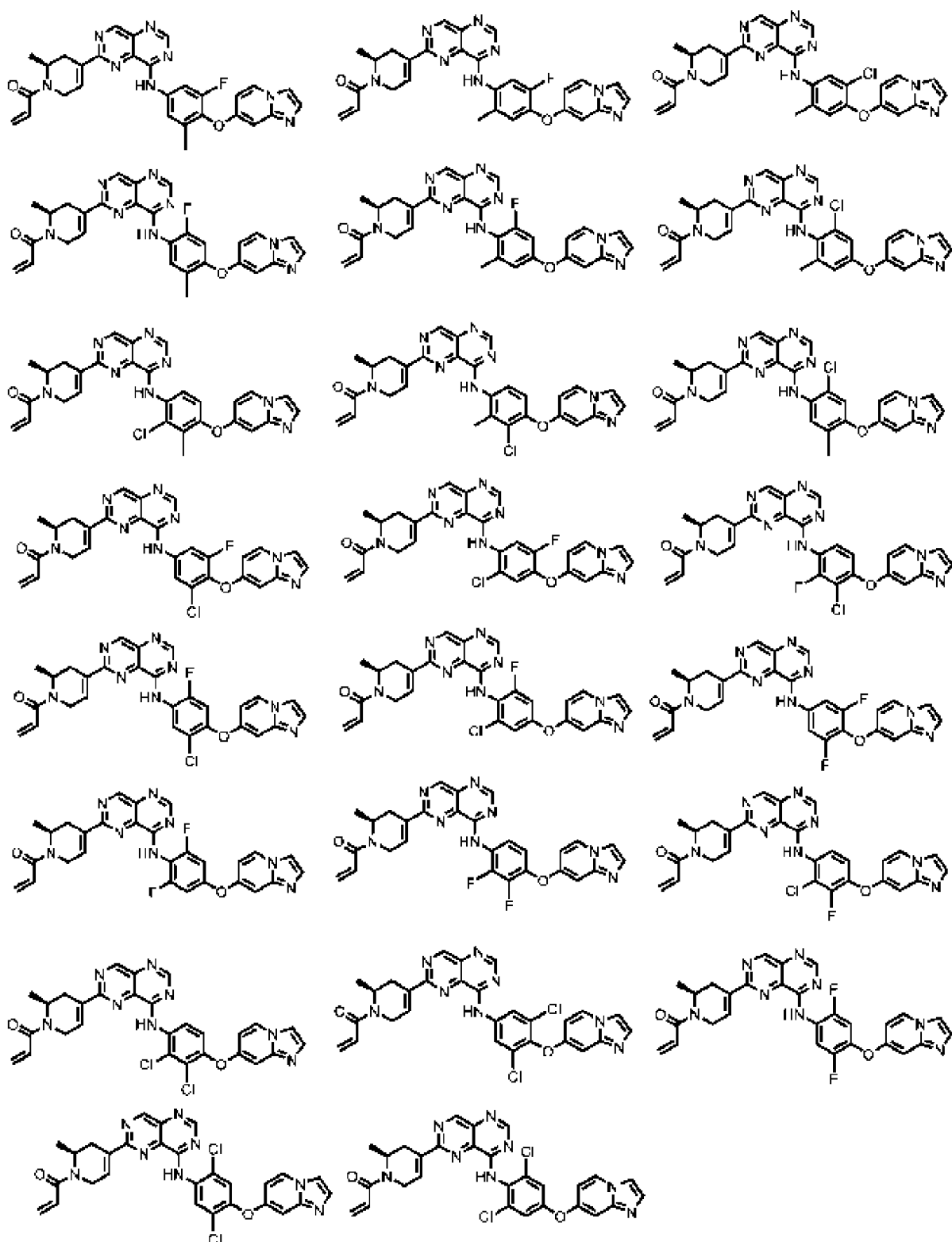
Фиг. 8



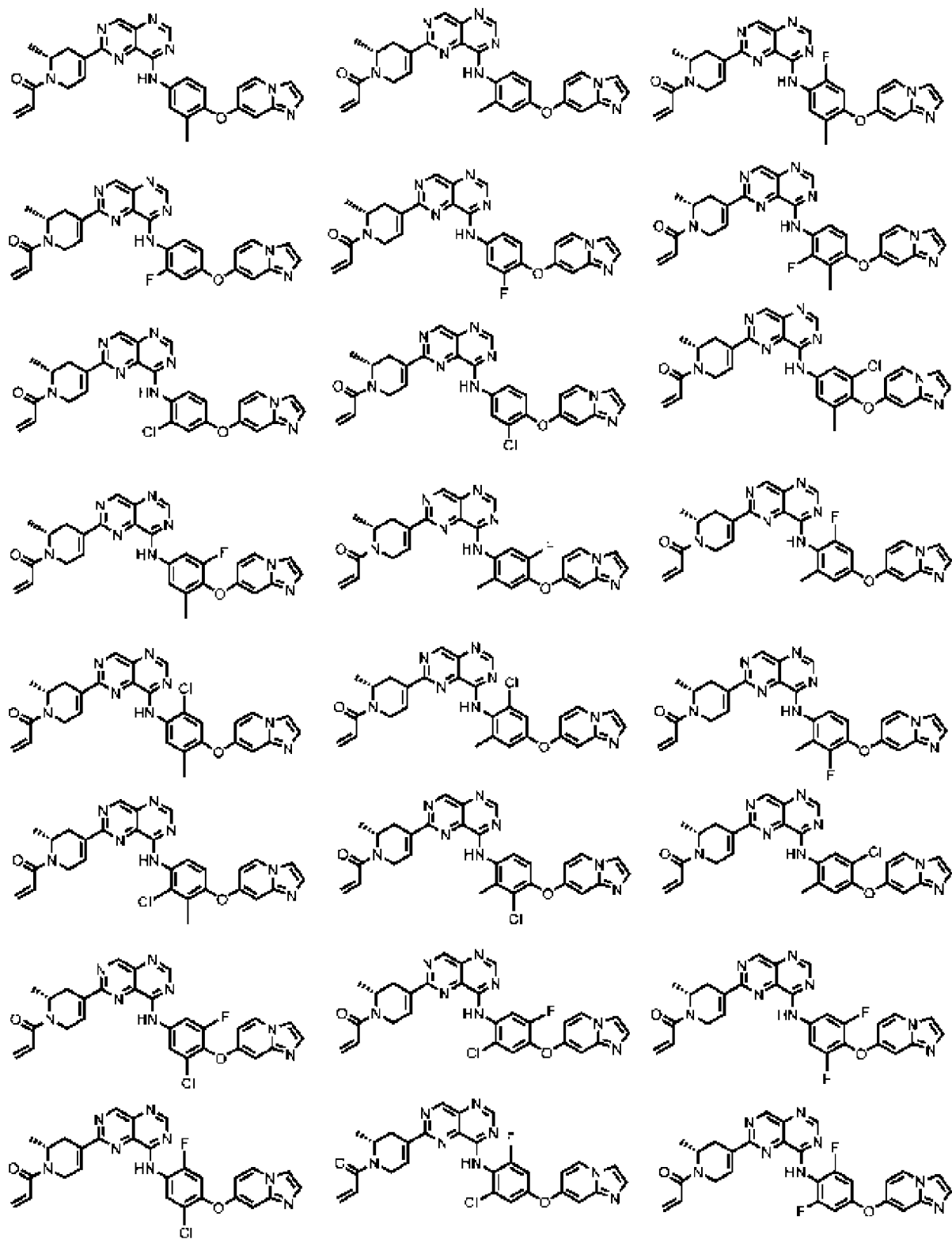
Фиг. 9



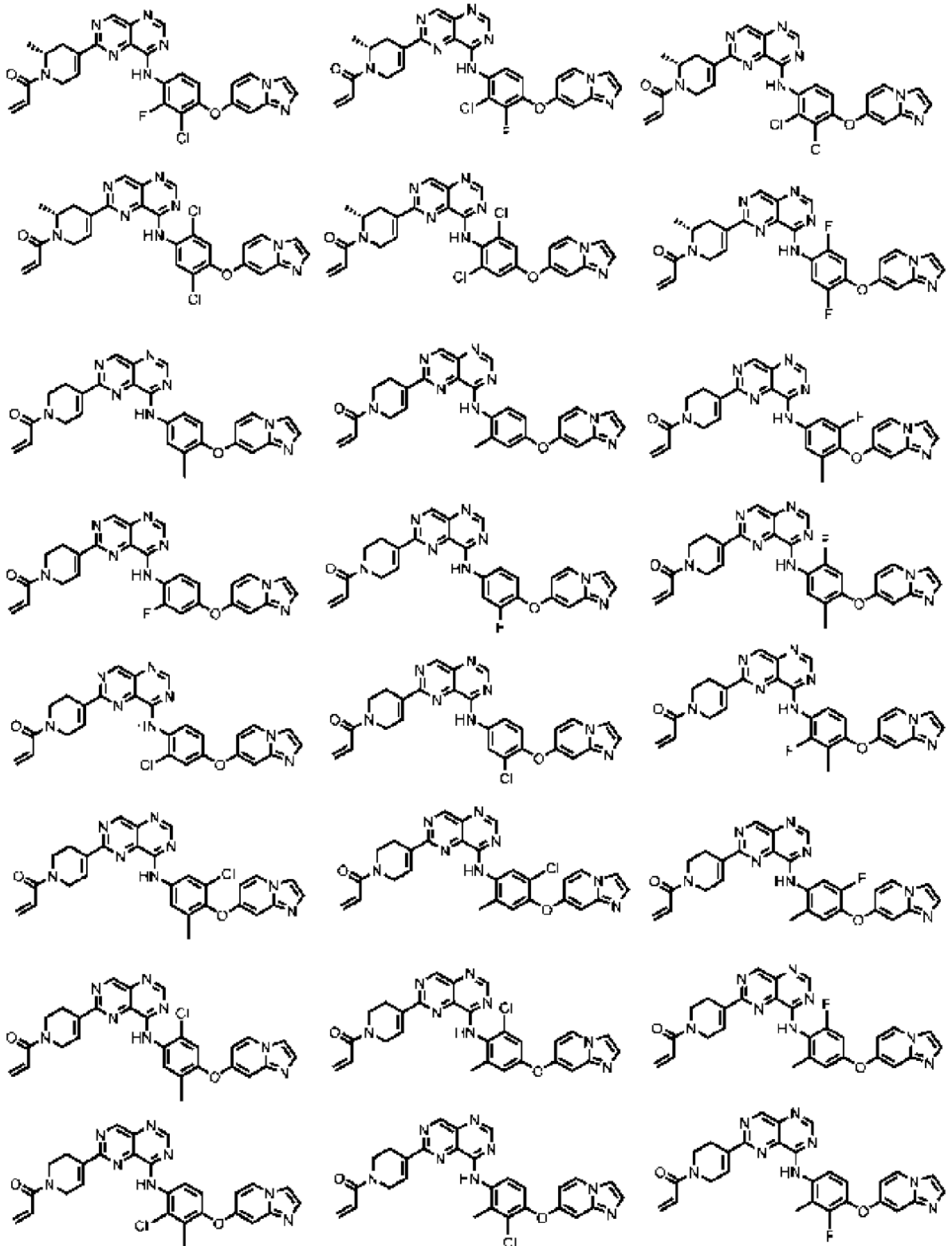
Фиг. 10



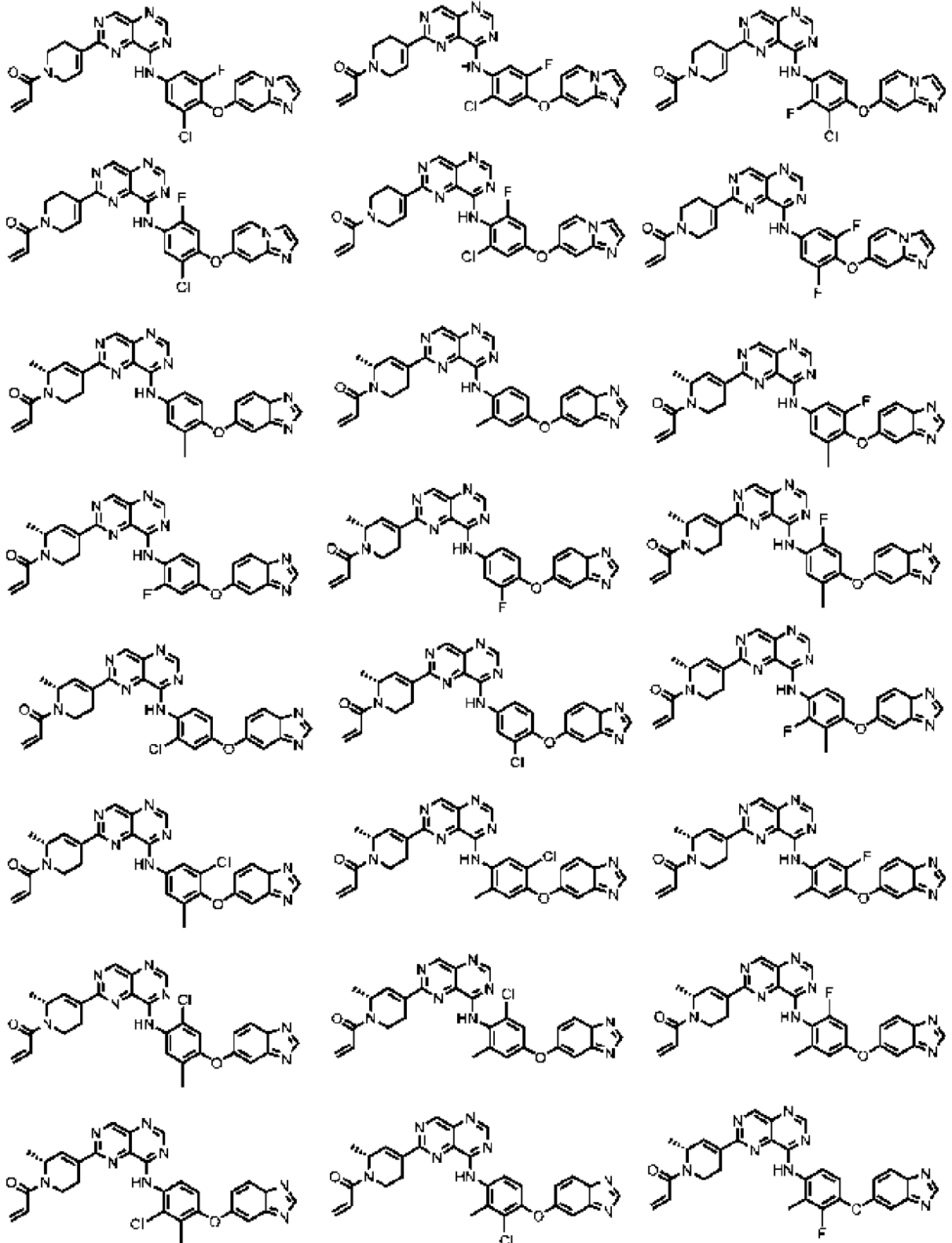
Фиг. 11



Фиг. 12

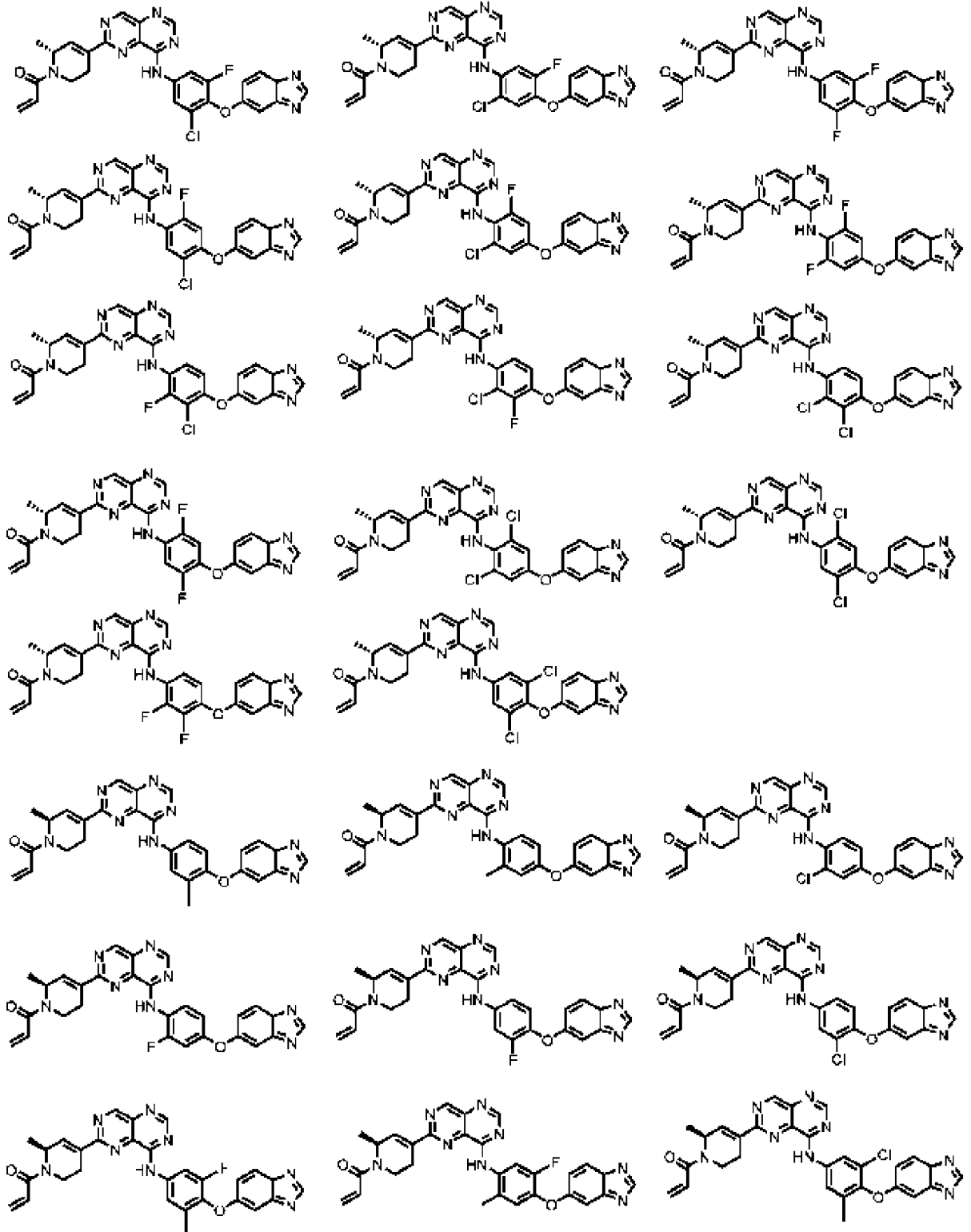


Фиг. 13

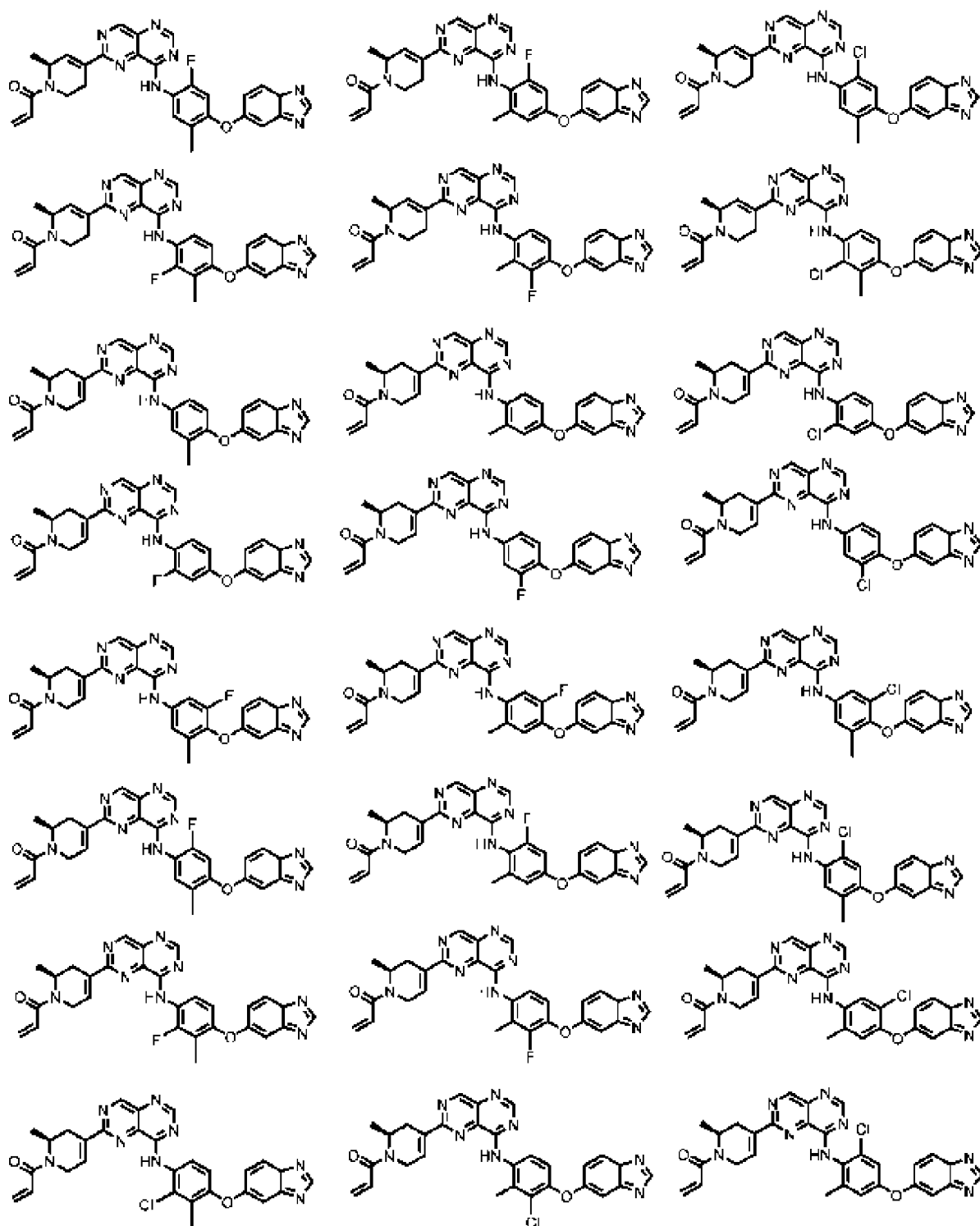




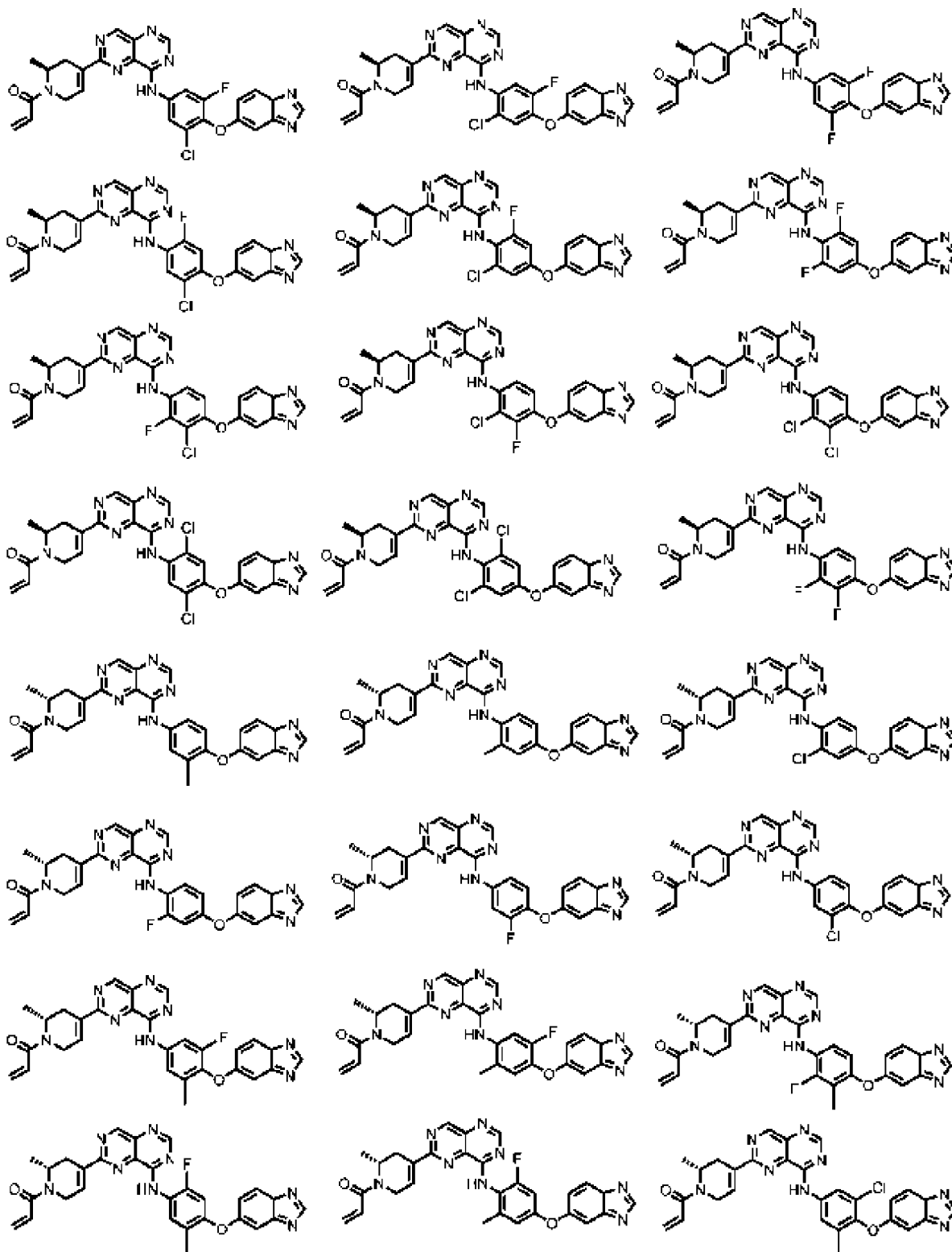
Фиг. 14



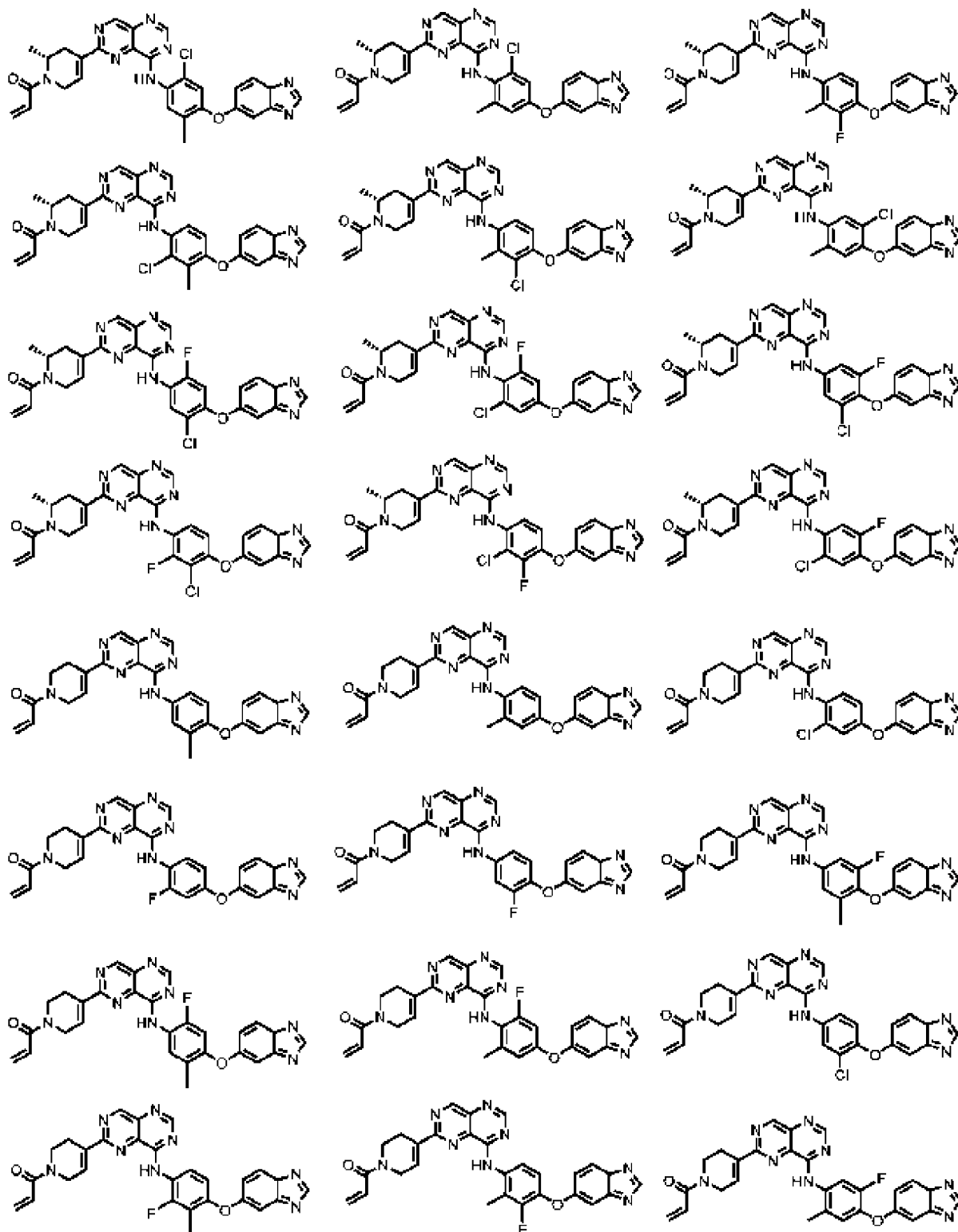
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 17 (продолжение)

