

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490166 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.13

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.06

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 37/00* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01)

---

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ KRAS

---

(31) 63/219,274; 63/292,774; 63/310,811

(32) 2021.07.07; 2021.12.22; 2022.02.16

(33) US

(86) PCT/US2022/036172

(87) WO 2023/283213 2023.01.12

(71) Заявитель:  
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Гань Пэй, Ян Джеффри, Ли Юн,  
Чжао Лэ, Хэ Чуньхун, Лав Чуньинь  
Маршалл, Ван Сяочжао, Яо Вэньцин  
(US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Раскрыты соединения формулы I, способы применения соединений для ингибирования активности KRAS и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Соединения пригодны для лечения, предотвращения или облегчения заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью KRAS, таких как рак.

---

A1

202490166

202490166

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580222EA/071

### ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ KRAS

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка родственна предварительной заявке на патент США № 63/219,274, поданной 7 июля 2021 г.; предварительной заявке на патент США № 63/292,774, поданной 22 декабря 2021 г.; и предварительной заявке на патент США № 63/310,811, поданной 16 февраля 2022 г., содержания которых включены во всей своей полноте.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

В изобретении представлены соединения, а также их композиции и способы применения. Соединения модулируют активность KRAS и пригодны при лечении различных заболеваний, в том числе рака.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Белки Ras являются частью семейства малых ГТФаз, которые активируются факторами роста и различными внеклеточными стимулами. Семейство Ras регулирует внутриклеточные сигнальные пути, отвечающие за рост, миграцию, выживание и дифференциацию клеток. Активация белков RAS на клеточной мембране приводит к связыванию ключевых эффекторов и запуску каскада внутриклеточных сигнальных путей внутри клетки, включая киназные пути RAF и PI3K. Соматические мутации в RAS могут приводить к неконтролируемому росту клеток и злокачественной трансформации, в то время как активация белков RAS строго регулируется в нормальных клетках (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33).

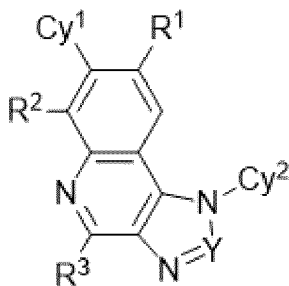
Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют около 25% видов рака человека. KRAS является наиболее часто мутирующей изоформой, составляющей 85% всех мутаций RAS, тогда как NRAS и HRAS мутируют в 12% и 3% всех видов рака с мутацией Ras, соответственно (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Мутации KRAS преобладают среди трех самых смертоносных видов рака: поджелудочной железы (97%), колоректального (44%) и легкого (30%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках 12, 13 и 61. Частота специфических мутаций варьирует между изоформами гена RAS, и если мутации G12 и Q61 являются преобладающими в KRAS и NRAS, соответственно, то мутации G12, G13 и Q61 наиболее часто встречаются в HRAS. Более того, спектр мутаций в изоформе RAS различается в зависимости от типа рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в видах рака поджелудочной железы (51%), затем в аденокарциномах толстой кишки (45%) и видах рака легкого (17%), а мутации KRAS G12 V ассоциированы с видами рака поджелудочной железы (30%), затем с аденокарциномами толстой кишки (27%) и аденокарциномами легкого (23%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). С другой стороны, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), составляя 11-16%

аденокарцином легкого и 2-5% аденокарцином поджелудочной железы и колоректальных аденокарцином (Cox, A.D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51). Геномные исследования сотен линий раковых клеток показали, что раковые клетки, несущие мутации KRAS, в значительной степени зависят от функции KRAS для роста и выживания клеток (McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592). Роль мутантного KRAS в качестве драйвера онкогенов дополнительно подтверждается обширными экспериментальными данными *in vivo*, показывающими, что мутантный KRAS необходим для раннего возникновения и поддержания опухоли в животных моделях (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51).

В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что мутации KRAS играют важную роль в развитии видов рака человека; таким образом, разработка ингибиторов, направленных на мутантный KRAS, может быть полезна для клинического лечения заболеваний, характеризующихся мутацией KRAS.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение относится, *среди прочего*, к соединению формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где составляющие переменные определены в данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

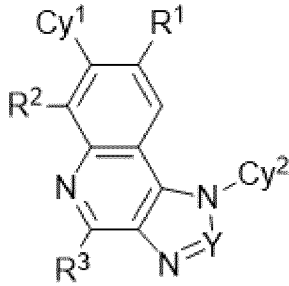
Настоящее изобретение дополнительно относится к способам ингибирования активности KRAS, включающим введение индивидууму соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли. Настоящее изобретение также относится к применению соединений, описанных в данном документе, при производстве лекарственного препарата для применения в терапии. Настоящее изобретение также относится к соединениям, описанным в настоящем документе, для применения в терапии.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам лечения заболевания или расстройства у пациента, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Соединения

В одном из аспектов в данном документе представлено соединение, характеризующееся формулой (I):



I

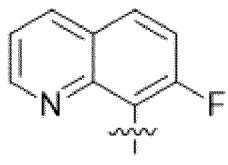
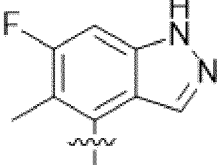
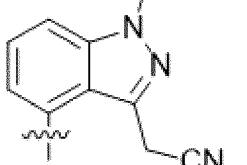
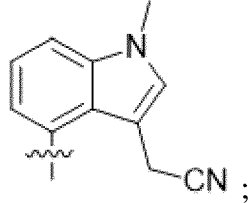
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CH;

R<sup>1</sup> выбран из Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;

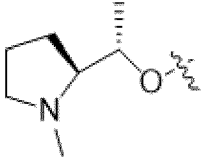
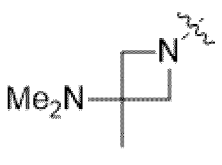
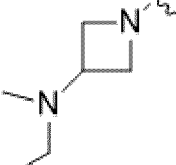
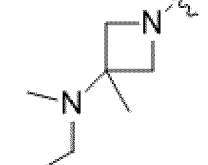
Cy<sup>1</sup> выбран из

Cy <sup>1</sup> -a	Cy <sup>1</sup> -b	Cy <sup>1</sup> -c	Cy <sup>1</sup> -d
Cy <sup>1</sup> -e	Cy <sup>1</sup> -f	Cy <sup>1</sup> -g	Cy <sup>1</sup> -h
Cy <sup>1</sup> -i	Cy <sup>1</sup> -j	Cy <sup>1</sup> -k	Cy <sup>1</sup> -l
Cy <sup>1</sup> -m	Cy <sup>1</sup> -n	Cy <sup>1</sup> -o	Cy <sup>1</sup> -p

			и
Cy <sup>1</sup> -q	Cy <sup>1</sup> -r	Cy <sup>1</sup> -s	
			
Cy <sup>1</sup> -t			

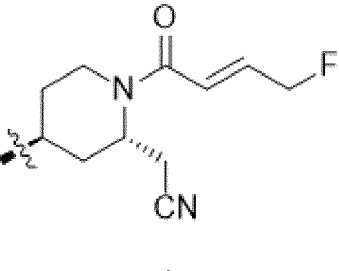
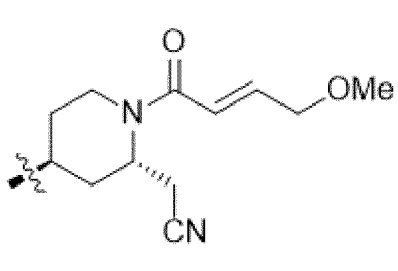
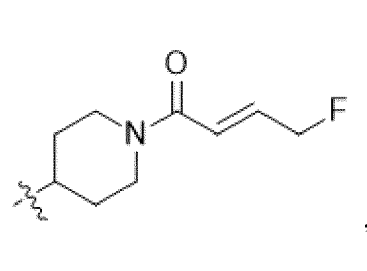
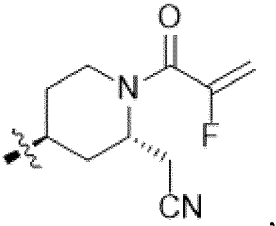
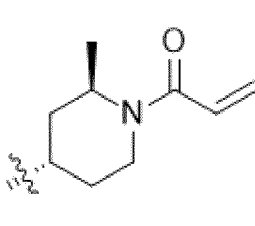
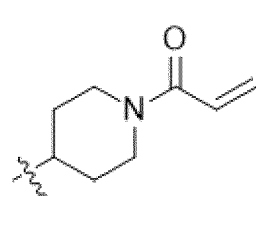
R<sup>2</sup> выбран из F и Cl;

R<sup>3</sup> выбран из

			
R <sup>3</sup> -a	R <sup>3</sup> -b	R <sup>3</sup> -c	и R <sup>3</sup> -d ;

и

Cy<sup>2</sup> выбран из

		
Cy <sup>2</sup> -a	Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -c
		
Cy <sup>2</sup> -d	Cy <sup>2</sup> -e	Cy <sup>2</sup> -f

при условии, что соединение формулы I отлично от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-

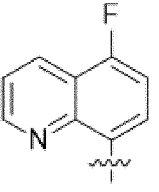
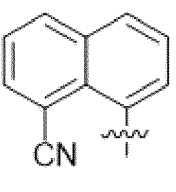
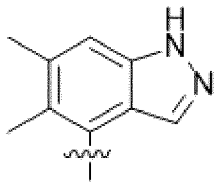
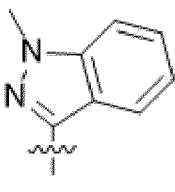
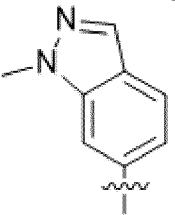
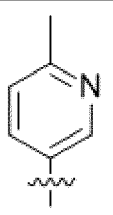
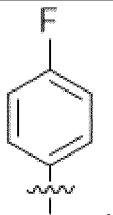
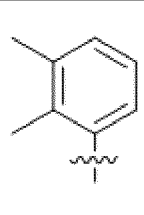
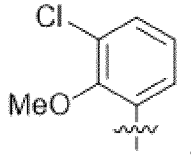
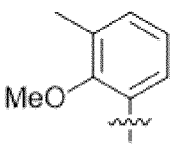
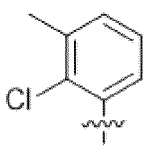
еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,
2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и
2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В одном из вариантов осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

Y представляет собой N или CH;

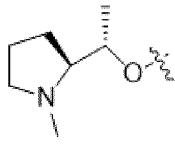
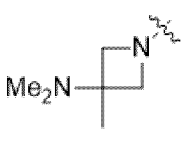
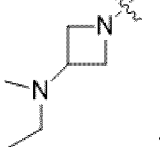
R<sup>1</sup> выбран из Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;

Cy<sup>1</sup> выбран из

			
Cy <sup>1</sup> -a	Cy <sup>1</sup> -b	Cy <sup>1</sup> -c	Cy <sup>1</sup> -d
			
Cy <sup>1</sup> -e	Cy <sup>1</sup> -f	Cy <sup>1</sup> -g	Cy <sup>1</sup> -h
		и	
Cy <sup>1</sup> -i	Cy <sup>1</sup> -j		Cy <sup>1</sup> -k

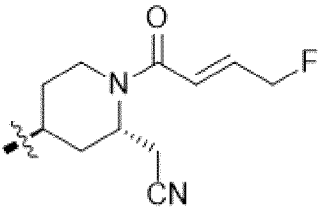
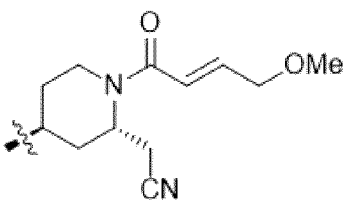
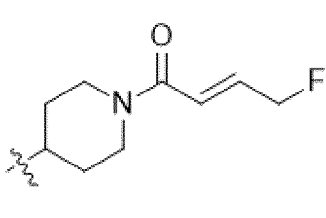
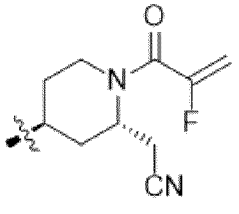
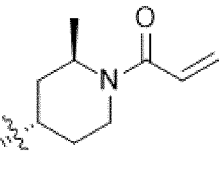
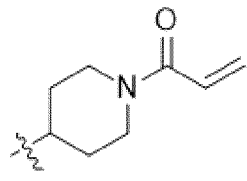
R<sup>2</sup> выбран из F и Cl;

R<sup>3</sup> выбран из

		и	
R <sup>3</sup> -a	R <sup>3</sup> -b		R <sup>3</sup> -c

и

Cy<sup>2</sup> выбран из

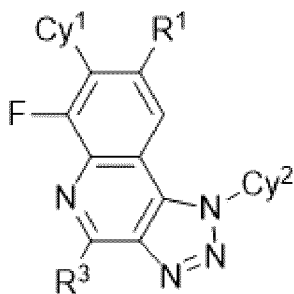
		
Cy <sup>2</sup> -a	Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -c
		
Cy <sup>2</sup> -d	Cy <sup>2</sup> -e	Cy <sup>2</sup> -f

при условии, что соединение формулы I отлично от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:

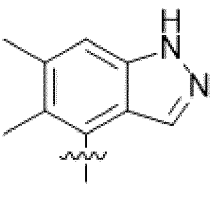
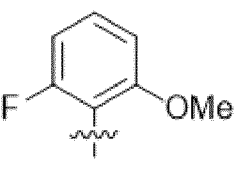
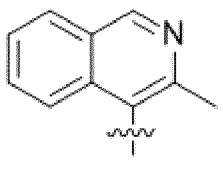
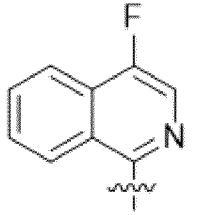


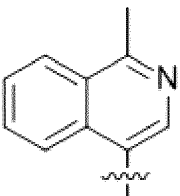
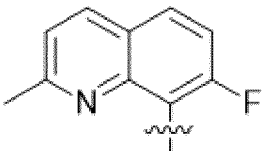
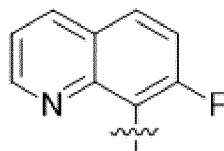
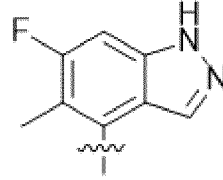
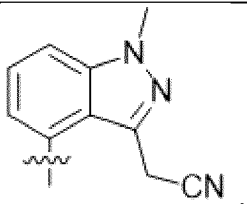
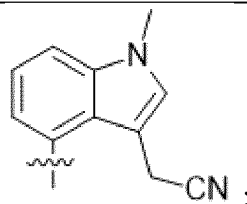
II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

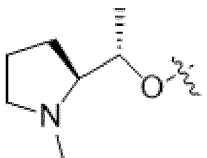
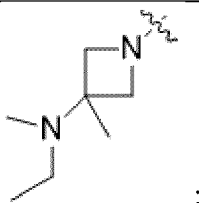
R<sup>1</sup> выбран из Cl и CH<sub>3</sub>;

Cy<sup>1</sup> выбран из

			
Cy <sup>1</sup> -c	Cy <sup>1</sup> -l	Cy <sup>1</sup> -m	Cy <sup>1</sup> -n

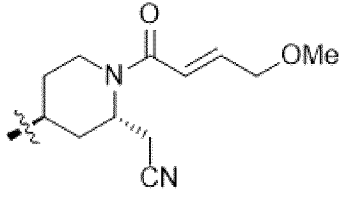
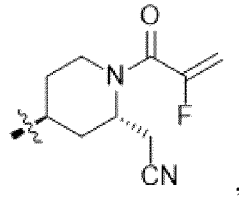
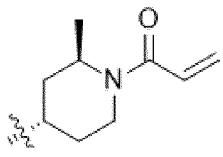
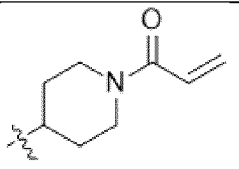
			
Cy <sup>1</sup> -o	Cy <sup>1</sup> -p	Cy <sup>1</sup> -q	Cy <sup>1</sup> -r
	и		
Cy <sup>1</sup> -s		Cy <sup>1</sup> -t	

R<sup>3</sup> выбран из

	и	
R <sup>3</sup> -a		R <sup>3</sup> -d

и,

Cy<sup>2</sup> выбран из

		
Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -d	Cy <sup>2</sup> -e
и		
	Cy <sup>2</sup> -f	

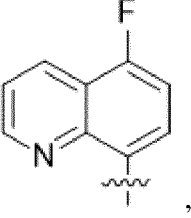
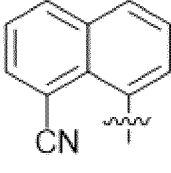
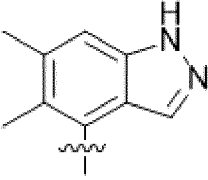
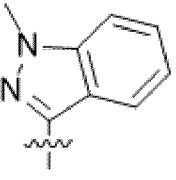
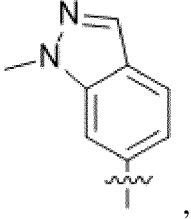
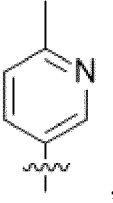
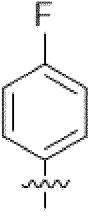
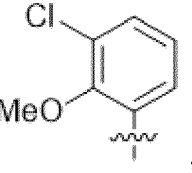
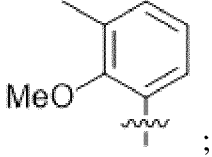
В одном из вариантов осуществления формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

Y представляет собой N или CH;

R<sup>1</sup> выбран из Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;

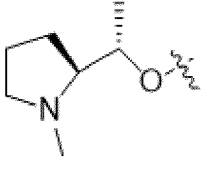
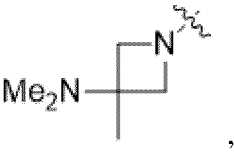
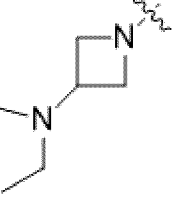
Cy<sup>1</sup> выбран из



			
Cy <sup>1</sup> -a	Cy <sup>1</sup> -b	Cy <sup>1</sup> -c	Cy <sup>1</sup> -d
			
Cy <sup>1</sup> -e	Cy <sup>1</sup> -f	Cy <sup>1</sup> -g	Cy <sup>1</sup> -i
и		;	
	Cy <sup>1</sup> -j		

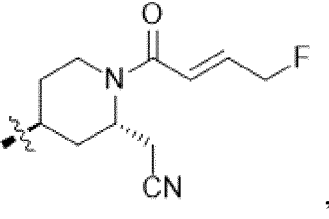
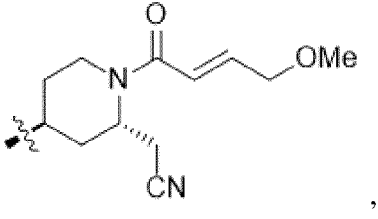
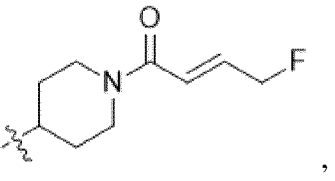
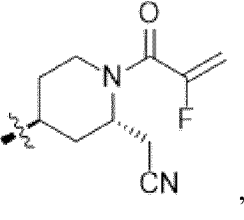
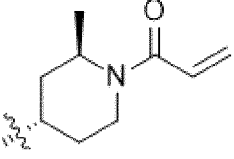
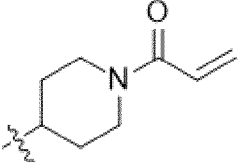
R<sup>2</sup> выбран из F и Cl;

R<sup>3</sup> выбран из

		и	
R <sup>3</sup> -a	R <sup>3</sup> -b		R <sup>3</sup> -c

и,

Cy<sup>2</sup> выбран из

		
Cy <sup>2</sup> -a	Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -c
		
Cy <sup>2</sup> -d	Cy <sup>2</sup> -e	Cy <sup>2</sup> -f



осуществления  $R^1$  выбран из Cl,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  и  $CF_3$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  выбран из Cl и  $CH_3$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  выбран из Cl и  $CF_3$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  выбран из  $CH_3$  и  $CF_3$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой Cl. В одном из вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_2F$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой  $CHF_2$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ . В одном из вариантов осуществления  $R^1$  представляет собой  $CF_3$ .

В одном из вариантов осуществления  $R^2$  представляет собой F. В одном из вариантов осуществления  $R^2$  представляет собой Cl.

В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -а и  $R^3$ -b. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -b и  $R^3$ -с. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -а и  $R^3$ -с. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  представляет собой  $R^3$ -а. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  представляет собой  $R^3$ -b. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  представляет собой  $R^3$ -с.

В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -b,  $R^3$ -с и  $R^3$ -d. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -b и  $R^3$ -d. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -с и  $R^3$ -d.

В одном из вариантов осуществления  $R^3$  выбран из  $R^3$ -а и  $R^3$ -d. В одном из вариантов осуществления  $R^3$  представляет собой  $R^3$ -d.

В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -b,  $Su^2$ -d,  $Su^2$ -е и  $Su^2$ -f. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -b и  $Su^2$ -d. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -с и  $Su^2$ -d.

В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -а,  $Su^2$ -с и  $Su^2$ -d. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -а,  $Su^2$ -b и  $Su^2$ -d. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -а,  $Su^2$ -b и  $Su^2$ -с. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -d,  $Su^2$ -е и  $Su^2$ -f. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -а и  $Su^2$ -b. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -с и  $Su^2$ -f. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  выбран из  $Su^2$ -е и  $Su^2$ -f.

В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  представляет собой  $Su^2$ -а. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  представляет собой  $Su^2$ -b. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  представляет собой  $Su^2$ -с. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  представляет собой  $Su^2$ -d. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  представляет собой  $Su^2$ -е. В одном из вариантов осуществления  $Su^2$  представляет собой  $Su^2$ -f.

В другом варианте осуществления соединение формулы I отличается от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-

еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы I отлично от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В другом варианте осуществления соединения формул в данном документе представляют собой соединения формул или их фармацевтически приемлемые соли.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы I выбрано из

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления соединение формулы I выбрано из

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-

2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления соединения формулы I выбрано из:

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фторхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-(4-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-(4-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрила;

2-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-

индол-3-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы I выбрано из

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Далее следует отметить, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предусмотрены в комбинации в одном варианте осуществления (при этом варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были написаны в кратко-зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации. Таким образом, предусматривается, что признаки, описанные как варианты осуществления соединений формулы I, можно комбинировать в любой подходящей комбинации.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или более стереоцентров). Предусмотрены все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, например, разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Описаны *цис* и *транс*-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.



Разделение рацемических смесей соединений можно осуществлять любым из ряда способов, известных в данной области техники. Один способ включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими разделяющими средствами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как  $\beta$ -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие средства, подходящие для способов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы  $\alpha$ -метилбензиламина (*например*, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т. п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим средством (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящая композиция элюирующего растворителя может быть определена специалистом в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют (R)-конфигурацию. В других вариантах осуществления соединения имеют (S)-конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (R) или (S), если не указано иное.

Соединения настоящего изобретения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена местами одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары энамины-имины и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, *например*, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме посредством соответствующего замещения.

Соединения настоящего изобретения также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. К изотопам относятся атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений настоящего изобретения могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединения включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более

атомов водорода в соединении настоящего изобретения могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Изотопно-меченные соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. *J. Label Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 308-312).

Подразумевается, что термин «соединение», как используется в данном документе, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Также подразумевается, что этот термин относится к соединениям настоящего изобретения, независимо от того, как они получены, например, синтетическим путем, посредством биологического процесса (например, метаболизма или ферментативного преобразования) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, *например*, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут находиться в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если явно не указано иное, отсылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, *например*, композицию, обогащенную соединениями настоящего изобретения. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по весу

соединений настоящего изобретения или их солей.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению польза/риск.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как используется в данном документе, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая является близкой к комнатной температуре, при которой проводят реакцию, *например*, температуре от около 20 °C до около 30 °C.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, *например*, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получать реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящих основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (*например*, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>th</sup> Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, *Berge et al., J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66(1), 1-19 и в *Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения включают формы N-оксидов.

### Синтез

Соединения настоящего изобретения, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методик органического синтеза и могут быть синтезированы согласно любым из множества возможных путей синтеза, например, схем, приведенных ниже.

Реакции получения соединений настоящего изобретения могут быть выполнены в

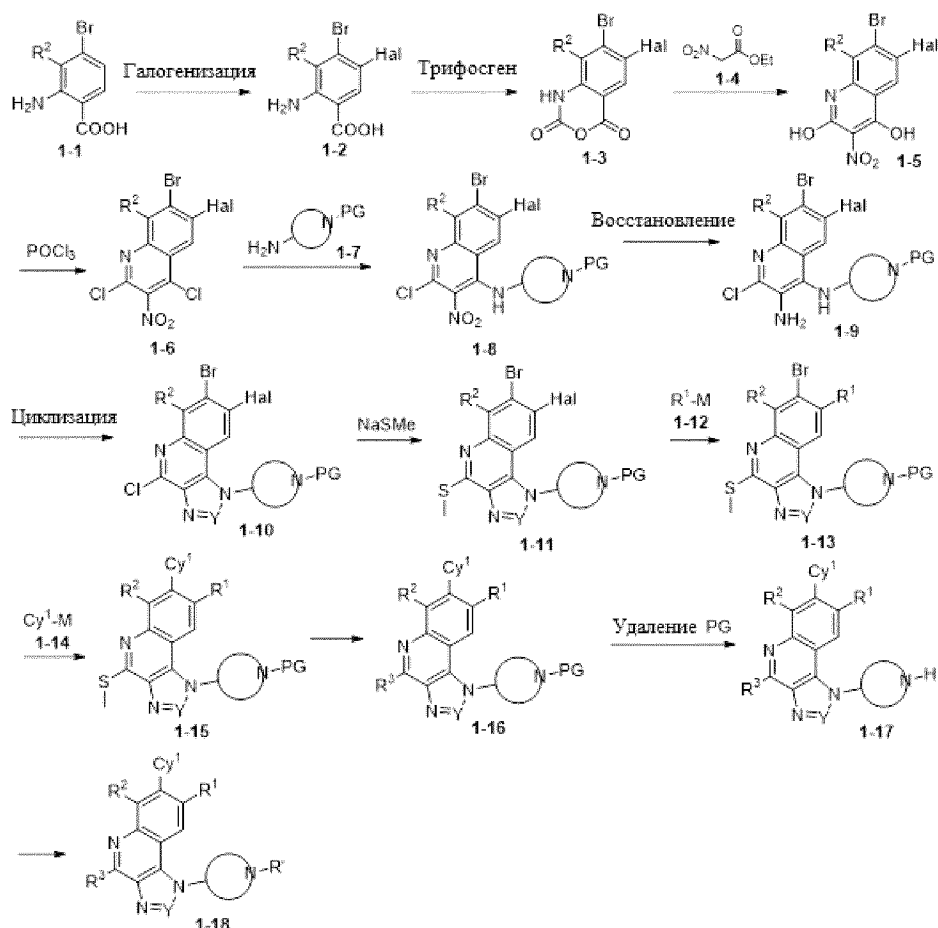
подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *например*, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений настоящего изобретения может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Специалист в данной области техники может легко определить необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп. Химия защитных групп описана, *например*, в Kocienski, *Protecting Groups*, (Thieme, 2007); Robertson, *Protecting Group Chemistry*, (Oxford University Press, 2000); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6<sup>th</sup> Ed. (Wiley, 2007); Petursson *et al.*, «Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry», *J. Chem. Educ.*, 1997, 74(11), 1297; и Wuts *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., (Wiley, 2006).

Ход реакций можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографическими способами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Приведенные ниже схемы представляют собой общее руководство для получения соединений настоящего изобретения. Специалист в данной области техники поймет, что соединения, показанные на схемах, можно модифицировать или оптимизировать с использованием общих знаний в области органической химии для получения различных соединений настоящего изобретения.

### Схема 1



Соединения формулы **1-18** могут быть получены с помощью пути синтеза, изложенного на схеме 1. Галогенированием исходного материала **1-1** с помощью соответствующего реагента, такого как N-хлорсукцинимид (NCS), получают промежуточное соединение **1-2** (Hal представляет собой галогенид, такой как F, Cl, Br или I). Соединение **1-3** может быть получено путем обработки **1-2** реагентами, такими как трифосген. Промежуточное соединение **1-3** может затем реагировать со сложным эфиром **1-4** с получением нитросоединения **1-5**, которое может быть обработано соответствующим реагентом (*например*,  $\text{POCl}_3$ ) с получением соединения **1-6**. Реакция  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  промежуточного соединения **1-6** с амином **1-7** (PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как Boc) может быть проведена с получением соединения **1-8**. Нитрогруппа в **1-8** может быть восстановлена до  $\text{NH}_2$  в присутствии восстановителей (*например*, Fe в уксусной кислоте или дитионита натрия). Промежуточное соединение **1-9** затем может подвергаться реакции циклизации (*например*, с использованием триэтилортоформиата) с получением промежуточного соединения **1-10**, за которой следует реакция  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  с тиометоксидом натрия с получением **1-11**. При реакции кросс-сочетания с **1-12**, в которой M представляет собой бороновую кислоту, бороновый сложный эфир или соответствующим образом замещенный металл или металлоид [*например*, M представляет собой  $\text{B}(\text{OR})_2$ ,  $\text{Sn}(\text{алкил})_3$ ,  $\text{Zn-Hal}$  или  $\text{CF}_3\text{TMS}$ ], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора и

подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого катализатора), или условиях трифторметилирования (*например*, в присутствии медного катализатора) получают **1-13**. Промежуточное соединение **1-15** может быть получено реакцией кросс-сочетания между **1-13** и аддуктом формулы **1-14**, в котором М представляет собой бороновую кислоту, бороновый сложный эфир или соответствующим образом замещенный металл [*например*, М представляет собой  $B(OR)_2$ ,  $Sn(\text{алкил})_3$  или  $Zn-Hal$ ], в стандартных условиях кросс-сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания), или стандартных условиях кросс-сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора), или стандартных условиях кросс-сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого катализатора). Промежуточное соединение **1-15** может быть превращено в промежуточное соединение **1-16** либо путем окисления серной группы подходящим окислителем (*например*, *m*-CPBA) с последующей реакцией  $SnAr$ , либо реакцией кросс-сочетания (Org. Lett. **2002**, 4, 979-981). При удалении защитной группы в **1-16** получают амин **1-17**. Функционализацией полученного амина (такой как сочетание с хлорангидридом, например, акрилоилхлоридом) затем получали требуемый продукт **1-18**. Порядок описанных выше химических реакций может быть изменен или опущен, если это необходимо для получения различных аналогов.

#### *Белок KRAS*

Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют около 25% видов рака человека. KRAS представляет собой наиболее часто мутирующую изоформу в видах рака человека: 85% всех мутаций RAS приходится на KRAS, 12% на NRAS и 3% на HRAS (Simanshu, D. et al. Cell **170.1** (2017):17-33). Мутации KRAS преобладают среди трех самых смертоносных видов рака: поджелудочной железы (97%), колоректального (44%) и легкого (30%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках/кодонах 12, 13 и 61; мутации кодона 12 наиболее часто встречаются в KRAS. Частота специфических мутаций варьирует между генами RAS и мутации G12D являются наиболее преобладающими в KRAS, в то время как мутации Q61R и G12R являются наиболее частыми в NRAS и HRAS. Более того, спектр мутаций в изоформе RAS различается в зависимости от типа рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в видах рака поджелудочной железы (51%), затем следуют колоректальные аденокарциномы (45%) и виды рака легкого (17%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). С другой стороны, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), составляя 11-16% аденокарцином легкого (почти половина мутантных KRAS представляет собой G12C), а также 2-5% аденокарцином поджелудочной железы и колоректальных аденокарцином, соответственно (Cox, A.D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51). С использованием кшПНК, нокдауна тысяч генов в сотнях линий раковых клеток, геномные исследования показали,

что раковые клетки с мутацией KRAS в значительной степени зависят от функции KRAS для роста клеток (McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592). В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что мутации KRAS играют важную роль в развитии видов рака человека, таким образом, разработка ингибиторов, направленных на мутантный KRAS, может быть полезна для клинического лечения заболеваний, характеризующихся мутацией KRAS.

#### *Способы применения*

Виды рака, при которых выявлены мутации KRAS, несущие G12C, G12V и G12D, включают без ограничения: карциномы (например, поджелудочной железы, колоректальную, легкого, мочевого пузыря, гастральную, пищевода, молочной железы, головы и шеи, кожи шейки матки, щитовидной железы); гемопоэтические злокачественные новообразования (например, миелопролиферативные новообразования (MPN), миелодиспластический синдром (MDS), хронический и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (CMML и JMML), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL) и множественную миелому (MM)); и другие новообразования (например, глиобластома и саркомы). Кроме того, мутации KRAS были обнаружены при приобретенной резистентности к терапии против EGFR (Knickelbein, K. et al. Genes & Cancer, (2015): 4-12). Мутации KRAS были обнаружены при иммунологических и воспалительных расстройствах (Fernandez-Medarde, A. et al. Genes & Cancer, (2011): 344-358), таких как ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство (RALD) или ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (JMML), вызванные соматическими мутациями KRAS или NRAS.

Соединения настоящего изобретения могут ингибировать активность белка KRAS. Например, соединения настоящего изобретения могут быть использованы для ингибирования активности KRAS в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества одного или более соединений настоящего изобретения в клетку, индивидууму или пациенту.

В качестве ингибиторов KRAS соединения настоящего изобретения применимы при лечении различных заболеваний, ассоциированных с аномальной экспрессией или активностью KRAS. Соединения, которые ингибируют KRAS, могут быть полезны в обеспечении средств, предотвращающих рост или индуцирующих апоптоз в опухолях, или путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что соединения настоящего изобретения окажутся полезными для лечения или профилактики пролиферативных расстройств, таких как виды рака. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В одном из аспектов в данном документе представлен способ ингибирования активности KRAS, причем указанный способ включает приведение в контакт соединения

настоящего изобретения с KRAS. В одном из вариантов осуществления приведение в контакт включает введение соединения пациенту.

В одном из аспектов в данном документе представлен способ ингибирования белка KRAS, несущего мутацию G12C, причем указанный способ включает приведение в контакт соединения настоящего изобретения с KRAS.

В одном из аспектов в данном документе представлен способ ингибирования белка KRAS, несущего мутацию G12D, причем указанный способ включает приведение в контакт соединения настоящего изобретения с KRAS.

В одном из аспектов в данном документе представлен способ ингибирования белка KRAS, несущего мутацию G12V, причем указанный способ включает приведение в контакт соединения настоящего изобретения с KRAS.

В другом аспекте в данном документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия KRAS, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения любой из формул, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте в данном документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS, несущего мутацию G12C, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения любой из раскрытых в данном документе формул или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в данном документе также представлен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединений, раскрытых в данном документе, при этом рак характеризуется взаимодействием с белком KRAS, несущим мутацию G12C.

В еще одном аспекте в данном документе представлен способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества любого из соединений, раскрытых в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из аспектов в данном документе представлен способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия с KRAS или его мутантом, у нуждающегося в этом пациента, включающий стадию введения пациенту соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей раскрытое в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с другой терапией или терапевтическим средством, как описано в данном документе.

В одном из вариантов осуществления рак выбран из видов гемобластоза, сарком, видов рака легких, видов рака желудочно-кишечного тракта, видов рака мочеполовой системы, видов рака печени, видов рака костей, видов рака нервной системы, гинекологических видов рака и видов рака кожи.



В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака легкого, бронхогенной карциномы, плоскоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной мелкоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной крупноклеточной бронхогенной карциномы, аденокарциномы, бронхогенной карциномы, альвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхиальной аденомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы, павицеллюлярной и непавицеллюлярной карциномы, бронхиальной аденомы и плевропульмональной бластомы.

В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC). В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой аденокарциному.

В одном из вариантов осуществления рак желудочно-кишечного тракта выбран из плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, карциномы желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, экзокринной карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей поджелудочной железы, випомы поджелудочной железы, аденокарциномы тонкого кишечника, лимфомы тонкого кишечника, карциноидных опухолей тонкого кишечника, саркомы Капоши, лейомиомы тонкого кишечника, гемангиомы тонкого кишечника, липомы тонкого кишечника, нейрофибромы тонкого кишечника, фибромы тонкого кишечника, аденокарциномы толстого кишечника, тубулярной аденомы толстого кишечника, ворсинчатой аденомы толстого кишечника, гамартомы толстого кишечника, лейомиомы толстого кишечника, колоректального рака, рака желчного пузыря и рака анального канала.

В одном из вариантов осуществления рак желудочно-кишечного тракта представляет собой колоректальный рак.

В другом варианте осуществления рак представляет собой карциному. В другом варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, колоректальной карциномы, карциномы легкого, карциномы мочевого пузыря, гастральной карциномы, карциномы пищевода, карциномы молочной железы, карциномы головы и шеи, карциномы кожи шейки матки и карциномы щитовидной железы.

В другом варианте осуществления рак представляет собой гематопозитическое злокачественное новообразование. В одном варианте осуществления гематопозитическое злокачественное новообразование выбрано из множественной миеломы, острого миелогенного лейкоза и миелопролиферативных новообразований.

В другом варианте осуществления рак представляет собой новообразование. В другом варианте осуществления новообразование представляет собой глиобластому или саркомы.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

способу лечения опосредованного KRAS расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего изобретения, включают без ограничения виды гемобластоза, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполовых путей, виды рака печени, виды рака костей, виды рака нервной системы, виды гинекологического рака и виды рака кожи.

Примеры видов гемобластоза включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелобластный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную NHL и рецидивирующую фолликулярную лимфому), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ET), 8p11 миелопролиферативный синдром, синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ALL), множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, лимфома маргинальной зоны, хроническая миелогенная лимфома и лимфома Беркитта.

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

Примеры видов рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому, мезотелиому, павицеллюлярную и непавицеллюлярную карциному, бронхиальную аденому и плевропульмональную бластому.

Примеры видов рака желудочно-кишечного тракта включают виды рака пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (экзокринную карциному поджелудочной железы, протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, апудому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), колоректальный рак, рак желчного пузыря и рак анального канала.

Примеры видов рака мочеполовой системы включают виды рака почки

(аденокарциному, опухоль Вильма [нефробластому], почечно-клеточную карциному), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому), яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому) и уротелиальную карциному.

Примеры видов рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры видов рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают виды рака черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли, нейроэктодермальные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), нейробластому, заболевание Лермитта-Дюкло и опухоли шишковидной железы.

Примеры гинекологических видов рака включают виды рака молочной железы (протоковую карциному, долевую карциному, саркому молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы, папиллярную карциному), матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеклоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Примеры видов рака кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды.

Примеры видов рака головы и шеи включают глиобластому, меланому,

рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых органов, рак щитовидной железы и паращитовидных желез, опухоли глаза, опухоли губ и рта и плоскоклеточный рак головы и шеи.

Соединения настоящего изобретения также могут быть применимы для ингибирования метастазов опухоли.

В дополнение к онкогенным новообразованиям соединения настоящего изобретения применимы при лечении нарушений скелета и хондроцитов, включая без ограничения ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдром краниосиностоза. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего от расстройства скелета и хондроцитов.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Как используется в данном документе, термин «миелопролиферативный синдром 8p11» относится к миелоидным/лимфоидным новообразованиям, ассоциированным с эозинофилией и аномалиями FGFR1.

Как используется в данном документе, термин «клетка» означает клетку, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, выделенного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может быть клеткой клеточной культуры. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

Как используется в данном документе, термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» KRAS с соединением, описанным в данном документе, включает введение соединения, описанного в данном документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему KRAS, а также, например, введение соединения, описанного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRAS.

Как используется в данном документе, термин «индивидуум», «субъект» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно к людям.

Как используется в данном документе, выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического

средства, например, количеству любой из твердых форм или их солей, описанных в данном документе, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, организме животного, индивидуума или человека, который предполагается исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским работником. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае можно определить, используя методы, известные специалисту в данной области техники.

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

Как используется в данном документе, выражение «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде-носителю, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, нетоксичны, не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения человеком. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Как используется в данном документе, термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т. е. остановку дальнейшего развития патологии и/или симптоматики) или облегчение течения заболевания; например, облечение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т. е. реверсирование патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

Термин «предотвращать», «предотвращающий» или «предотвращение», как используется в данном документе, включает предотвращение по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, заболеванием или расстройством, которое предотвращается.

Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления (хотя подразумевается, что варианты осуществления можно комбинировать, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации.

### *Виды комбинированной терапии*

#### I. Раковые терапии

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Один или более дополнительных фармацевтических средств, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетные терапии, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, могут использоваться в комбинации с соединениями настоящего изобретения для лечения заболеваний, расстройств или состояний, ассоциированных с CDK2. Другие средства, такие как терапевтические антитела, можно использовать в комбинации с соединениями настоящего изобретения для лечения заболеваний, расстройств или состояний, ассоциированных с CDK2. Один или более дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK2 вводят или используют в комбинации с ингибитором BCL2 или ингибитором CDK4/6.

Соединения, как раскрыто в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить с помощью комбинированной терапии, включают те, которые описаны в данном документе. Примеры видов рака включают солидные опухоли и несолитные опухоли, такие как опухоли жидких тканей, виды рака крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, для лечения рака соединения настоящего изобретения можно комбинировать с одним или более ингибиторами следующих киназ:

Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF- $\beta$ R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, PI3K (альфа, бета, бета, гамма, дельта и множественные или селективные), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM киназы (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения рака или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения, для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCB54828), INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как E $\gamma$ B-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (например бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рупариниб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2; *например*, руксолитиниб или барицитиниб; или JAK1; *например*, итацитиниб (INCB39110), INCB052793 или INCB054707), ингибитор IDO (например, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (*например*, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, парсаклизиб (INCB50465) или INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор CSF1R, рецептора тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer; *например*, INCB081776), антагонист аденозинового рецептора (*например*, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (*например*, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы c-MET (*например*, капматиниб), антитело против CD19 (*например*, тафаситамаб), ингибитор ALK2 (*например*, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3K $\delta$ . В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1 или JAK2 (например, барицитинибом или руксолитинибом). В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления соединения или соль, описанные в данном документе, вводят с

ингибитором JAK1, который является селективным по сравнению с JAK2.

Кроме того, для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с целевыми препаратами, такими как, например, ингибиторы с-MET (например, капматиниб), антитела против CD19 (например, тафазитамаб), ингибитор ALK2 (например, INCB00928); или их комбинации.

Примеры антител для применения в комбинированной терапии включают без ограничения трастузумаб (*например*, анти-HER2), ранибизумаб (*например*, анти-VEGF-A), бевацизумаб (AVASTIN™, *например*, анти-VEGF), панитумумаб (*например*, анти-EGFR), цетуксимаб (*например*, анти-EGFR), ритуксан (*например*, анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Один или более из следующих средств могут использоваться в комбинации с соединениями настоящего изобретения и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатическое средство, цисплатин, доксорубицин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптозар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™, антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилтиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестолацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, леупролид, флутамид, торемифен, госерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митоган, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дроломоксафин, гексузаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаба тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфимер, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, эксеметастан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кампас (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101731.

Соединения настоящего изобретения могут дополнительно использоваться в комбинации с другими способами лечения видов рака, например, химиотерапией, лучевой



терапией, направленной на опухоль терапией, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3K $\delta$  и т. п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или большим количеством противораковых лекарственных препаратов, таких как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкина дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митоган, митоксантрон, нандролон фенпропионат, nélарабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитимумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпу, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (*например*, бортезомиб), талидомид, ревлимид и средства, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и т. п.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVAC<sup>TM</sup>), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают соединения и их

фармацевтически приемлемые соли родов и видов, описанных в патенте США № 5,521,184, WO 04/005281 и патенте США, серийный № 60/578,491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120,

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444,

Пример подходящих ингибиторов FAK включает VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно применять в комбинации с одним или большим количеством других ингибиторов киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на одно химиотерапевтическое средство без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в данном документе. Например, дополнительные фармацевтические средства, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать без ограничения мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные средства, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Vcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора CDK2 настоящего изобретения с дополнительным средством.

Средства можно комбинировать с соединением настоящего изобретения в единой или непрерывной лекарственной форме, или средства можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более терапевтическими средствами для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями настоящего изобретения, причем дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли могут быть объединены с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, такие как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенным из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с

биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fe-альфа- или Fe-гамма-рецептор на опухолевые клетки. Соединения настоящего изобретения также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления комбинации соединений настоящего изобретения с другими терапевтическими средствами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения настоящего изобретения можно применять в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопоэтической природы.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно использовать в комбинации с вакцинами для поднятия иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых такой терапевтический подход может быть особенно пригодным, включают патогены, для которых на данный момент нет эффективной вакцины, или патогены, для которых традиционно принятые вакцины не являются полностью эффективными. К ним относятся без ограничения ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают без ограничения папилломавирус человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корнавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего изобретения, включают без ограничения хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами настоящего изобретения, включают без ограничения *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т. п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т. п.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporothrix schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами

настоящего изобретения, включают без ограничения *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Если пациенту вводят более одного фармацевтического средства, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух средств).

Способы безопасного и эффективного введения большинства из этих химиотерапевтических средств известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических средств описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, *например*, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

## II. Терапевтические средства, воздействующие на иммунные контрольные точки

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как виды рака или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством средств, выбранных из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством агонистов молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-1 или против PD-L1. В некоторых вариантах

осуществления антитело против PD-1 или против PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелимуаb (JNJ-63723283), торипалимаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, описанный в патентах США №№ 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217,149 или 10,308,644; публикациях США №№ 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524 или 2019/0345170; или публикациях PCT №№ WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 или WO 2011161699, каждая из которых в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело против PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой

BKD-100. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012 (INCMGA0012; ретифанлимаб). В некоторых вариантах осуществления антитело против PD1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает(ют) терапевтические антитела, такие как 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой СК-301. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, описанных в публикациях US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US сер. № 16/369,654 (подана 29 марта 2019 г.) и US сер. № 62/688,164, или его фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах



осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галусертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой цузатузумаб или BMS-936561.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, например, антитело против CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Ингибиторы ингибиторов аргиназы включают INCB1158.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т. п. могут быть объединены с настоящим соединением в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

#### *Состав, лекарственные формы и введение*

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения настоящего изобретения можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение

формулы I, II, или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или любой из его вариантов осуществления и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (*например*, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутривенное, *например*, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, *например*, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного введения. При приготовлении композиций настоящего изобретения активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Если вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит средой-носителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по весу активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение по сути нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц

размером менее 200 меш. Если активное соединение по сути растворимо в воде, размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по сути равномерного распределения в составе, *например*, около 40 меш.

Соединения настоящего изобретения могут быть измельчены с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол, для получения размера частиц, подходящего для таблетирования и для других типов составов. Тонкоизмельченные (наночастицы) препараты соединений настоящего изобретения могут быть получены способами, известными в данном уровне техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции настоящего изобретения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

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

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с медленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, а также микрокристаллическую целлюлозу,

моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 К4М (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 К100LV (*например*, Methocel К00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

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

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее заданное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для потребления человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в терапевтически эффективном количестве. Тем не менее, следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и

реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т. п.

Терапевтическая дозировка соединения настоящего изобретения может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 вес%/об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения настоящего изобретения. Если указано, что эти предварительно составленные композиции гомогенные, то активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, *например*, от около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту попадать интактным в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции

настоящего изобретения для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и аналогичные фармацевтические среды-носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные *выше*. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для локального или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, *например*, жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или более другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% масс.соединения настоящего изобретения. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как

тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методиками стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Уровень рН препаратов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения настоящего изобретения может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения настоящего изобретения могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10 вес%/об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазонах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

#### *Меченые соединения и способы анализа*

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям настоящего изобретения (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. п.), которые были бы полезны не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка KRAS в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации лигандов KRAS путем ингибирования связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений настоящего изобретения также может быть пригодно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и выведение.) Соответственно, настоящее изобретение включает анализ связывания KRAS, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает меченые изотопом соединения настоящего изобретения. «Изотопно» или «радиоизотопно меченое» соединение



представляет собой соединение настоящего изобретения, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е. встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают без ограничений  $^2\text{H}$  (также обозначаемый как D для дейтерия),  $^3\text{H}$  (также обозначаемый как T для трития),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . Например, один или более атомов водорода в соединении настоящего изобретения могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более из атомов водорода  $\text{C}_{1-6}$  алкильной группы формулы I, II или любой из формул, описанных в данном документе, могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например,  $-\text{CD}_3$  может служить заменой  $-\text{CH}_3$ ). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы в формуле I, II или любых формулах, представленных в данном документе, могут быть пердейтерированы.

Один или большее количество составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном изобилии. В некоторых вариантах осуществления соединения включает по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения можно применять в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (см., например, A. Kerekes et. al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). В частности, замещение в одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения.

Например, для *in vitro* маркировки аденозинового рецептора и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  или  $^{35}\text{S}$ . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$  или  $^{77}\text{Br}$ .

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{82}\text{Br}$ .

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для введения радиоизотопов в соединения настоящего изобретения. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений настоящего изобретения.

Меченое соединение настоящего изобретения можно использовать в скрининговом исследовании для идентификации и/или оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (т. е. тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать белок KRAS, отслеживая изменение его концентрации при контакте с KRAS путем отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком KRAS (*т. е.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком KRAS напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкурентное связывание между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

### *Наборы*

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, полезные, *например*, для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, ассоциированных с активностью KRAS, таких как рак или инфекции, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы I, II, или любой из ее вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно содержать один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, *например*, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры *и т. п.*, что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Настоящее изобретение будет описано более подробно в конкретных примерах. Следующие примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко узнают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов. Было обнаружено, что соединения примеров ингибируют активность KRAS согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

### **ПРИМЕРЫ**

Ниже представлены экспериментальные процедуры для соединений настоящего изобретения. Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); и «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) для проверки чистоты.

Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХМС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор; Agilent 1100 серии ЖХ/МСД, колонка: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 мкм размер частиц, 2,1×5,0 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% TFA в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью потока 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

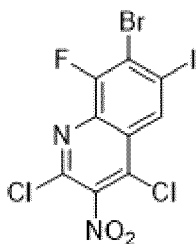
pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> 5 мкм размер частиц, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляет 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см. «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

pH=10 очистки: Waters XBridge C<sub>18</sub> 5 мкм размер частиц, колонка 19×100 мм,

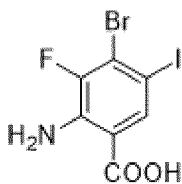
элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH<sub>4</sub>OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляет 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе [см., «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

В данном документе могут использоваться следующие сокращения: AcOH (уксусная кислота); Ac<sub>2</sub>O (ангидрид уксусной кислоты); водн. (водный); атм. (атмосфера(ы)); Boc (*трет*-бутоксикарбонил); BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат); шир. (широкий); Cbz (карбоксибензил); рассч. (рассчитано); д (дублет); дд (двойной дублет); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен); DCM (дихлорметан); DIAD (*N, N'*-диизопропилазидодикарбоксилат); DIEA (*N, N*-диизопропилэтиламин); DIPEA (*N, N*-диизопропилэтиламин); DIBAL (диизобутилалюминийгидрид); DMF (*N, N*-диметилформамид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); КФХ (колоночная флэш-хроматография); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); HATU (*N, N, N', N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат); HCl (хлористоводородная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); LDA (диизопропиламид лития); м (мультиплет); М (молярный); *m*CPBA (3-хлорпероксибензойная кислота); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин (минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); н (нормальный); NCS (*N*-хлорсукцинимид); NEt<sub>3</sub> (триэтиламин); нМ (наномолярный); NMP (*N*-метилпирролидинон); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Ph (фенил); пМ (пикомолярный); PPT (осадок); ОБ-ВЭЖХ (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография); к. т. (комнатная температура), с (синглет); т (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (тройной триплет); TFA (трифторуксусная кислота); THF (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромольный); вес. % (весовой процент). Солевой раствор представляет собой насыщенный водный хлорид натрия. *In vacuo* представляет собой в вакууме.

**Промежуточное соединение 1. 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин**

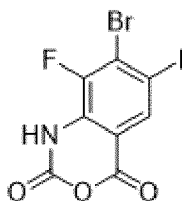


*Стадия 1. 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодобензойная кислота*



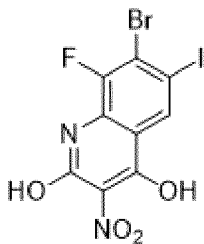
NIS (9,61 г, 42,7 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (10,0 г, 42,7 ммоль) в DMF (100 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали ледяной водой, а затем добавляли воду (150 мл) и перемешивали в течение 20 мин, осадок фильтровали и промывали водой, сушили с получением требуемого продукта в виде твердого вещества. ЖХМС рассчитано для  $C_7H_5BrFINO_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=359,9; получено 359,8.

*Стадия 2. 7-бром-8-фтор-6-йодо-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион*



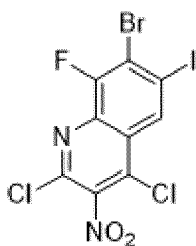
К раствору 2-амино-4-бром-3-фтор-5-йодобензойной кислоты (8,4 г, 23,34 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли трифосген (6,34 г, 21,37 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. добавляли лед до осаждения твердого вещества. Смесь затем полностью разводили водой (конечный объем ~400 мл) и твердое вещество собирали фильтрацией, затем сушили на воздухе. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 3. 7-бром-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин-2,4-диол*



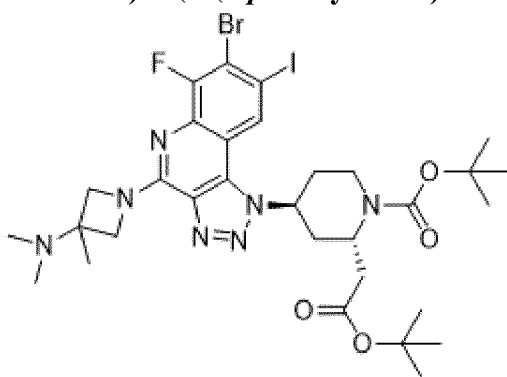
DIPEA (6,06 мл, 34,7 ммоль) добавляли к раствору этил-2-нитроацетата (4,62 г, 17,36 ммоль) в толуоле (10,0 мл) при к. т. и перемешивали в течение 10 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 7-бром-8-фтор-6-йодо-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион (6,7 г, 17,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали ледяной водой, а затем добавляли 1 н HCl (40 мл). Твердый осадок собирали с помощью фильтрации, затем промывали небольшим количеством этилацетата с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (6 г, 81%). ЖХМС рассчитано для  $C_9H_4BrFIN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=428,8; получено 428,8.

*Стадия 4. 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин*

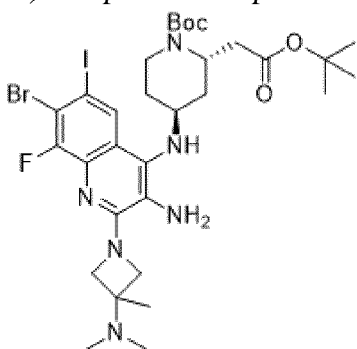


DIPEA (3,67 мл, 21,03 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин-2,4-диола (4,51 г, 10,51 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (4,9 мл, 52,6 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при  $105^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме и затем азеотропировали с помощью толуола 3 раза с получением неочищенного материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 2.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-йодо-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



**Стадия 1.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((3-амино-7-бром-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат

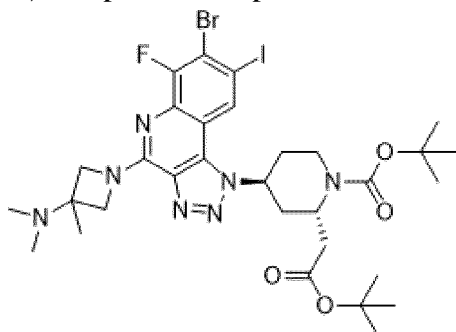


DIPEA (15,37 мл, 88 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолина (**промежуточное соединение 1**) (20,49 г, 44 ммоль) и *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 6**) (13,83 г, 44 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После полного превращения *N,N*,3-триметилазетидин-3-амин дигидрохлорида (9,98 г, 52,8 ммоль) еще 2 эквив. DIPEA (15,37 мл, 88 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  всю ночь. Содержимое реакционной смеси переносили в делительную воронку и

промывали насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали.

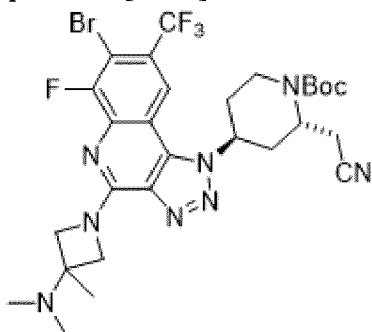
Концентрированный остаток повторно растворяли в  $\text{MeOH}$  (50 мл),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и водном гидроксиде аммония (57 мл, 440 ммоль). Дитионит натрия (23 г, 132 ммоль) добавляли одной порцией, затем реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После завершения реакцию гасили добавлением  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Органическую фазу дважды промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали с получением требуемого диаминового продукта в виде красного вязкого масла (18,21 г, 56% за 2 стадии). ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{BrFIN}_6\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=791,2$ ; получено: 791,1.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-йодо-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-1-ил)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат*

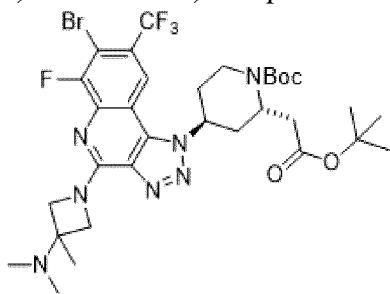


Неочищенный диамин из стадии 1 (18,21 г, 23 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (57,9 мл, 1012 ммоль). Одной порцией добавляли нитрит натрия (2,38 г, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения содержание реакционной смеси выливали в энергично перемешиваемую ледяную воду. Осажденные твердые вещества собирали с помощью фильтрации, промывали  $\text{NaHCO}_3$ , водой и диэтиловым эфиром. Твердые вещества затем сушили в вакууме с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (15 г, выход 81%). ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{BrFIN}_7\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=802,2$ ; получено 802,1.

**Промежуточное соединение 3. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат**

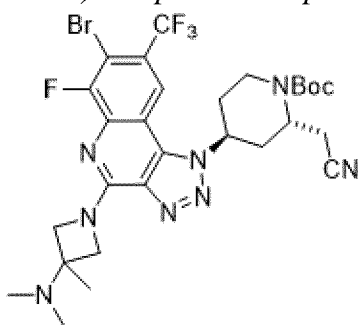


*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



Сосуд под давлением заполняли **промежуточным соединением 2** (1,10 г, 1,37 ммоль), йодидом меди (I) (39 мг, 0,21 ммоль), 1,10-фенантролином (37 мг, 0,21 ммоль) и фторидом калия (239 мг, 411 ммоль). Добавляли ДМСО (2,74 мл) и сосуд промывали N<sub>2</sub> в течение 5 мин. Триметилборат (0,46 мл, 4,11 ммоль) и триметил(трифторметил)силан (0,61 мл, 4,11 ммоль) добавляли перед тем, как герметично закрывали сосуд под давлением, и нагревали до 80°C всю ночь. Сосуд оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем охлаждали на ледяной бане и осторожно открывали. Реакционную смесь разводили EtOAc (20 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (20 г, 50-100% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением коричневого твердого вещества (634 мг, выход 62%). ЖХМС рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=744,3; получено: 744,2.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



*трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат* (6,5 г, 8,7 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (7,27 мл, 6 М в H<sub>2</sub>O). Реакционную смесь нагревали до 80°C всю ночь. После полного гидролиза *трет-бутилового* сложного эфира добавляли насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали досуха с получением 2-((2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(трет-

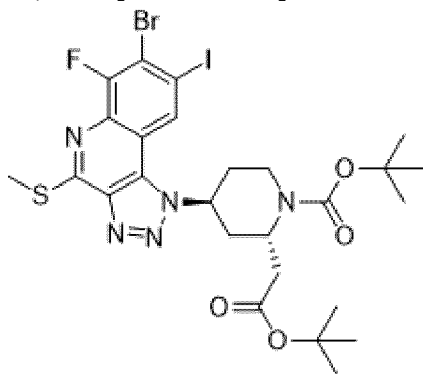


бутоксикарбонил)пиперидин-2-ил)уксусной кислоты. ЖХМС рассчитано для  $C_{28}H_{35}BrF_4N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=688,2; получено 688,1.

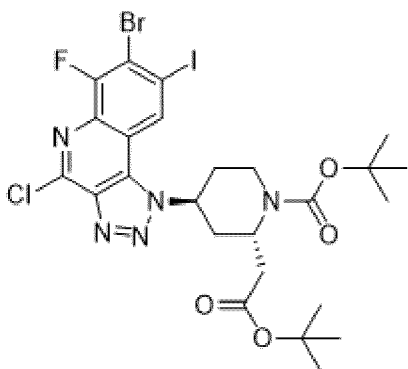
Карбоновую кислоту повторно растворяли в THF (20 мл). Добавляли DIPEA (3,1 мл, 17,5 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли изобутилхлорформиат (1,7 мл, 13,1 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 20 мин добавляли гидроксид аммония (11,3 мл, 87 ммоль) и смесь перемешивали дополнительно 10 мин. После завершения реакцию смесь разводили EtOAc (20 мл), промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали с получением *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для  $C_{28}H_{36}BrF_4N_8O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=687,2; получено 687,4.

Неочищенный амид повторно растворяли в THF (20 мл) и охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли триэтиламин (4,9 мл, 34,9 ммоль) и TFAA (1,8 мл, 13,1 моль). После перемешивания в течение 1 часа реакцию гасили добавлением водн. NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали на силикагеле (100 г, 0-100% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (4,3 г, выход 74% за 3 стадии). ЖХМС рассчитано для  $C_{28}H_{34}BrF_4N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=669,2; получено 669,4.

**Промежуточное соединение 4. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат**



*Стадия 1. трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йодо-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат*

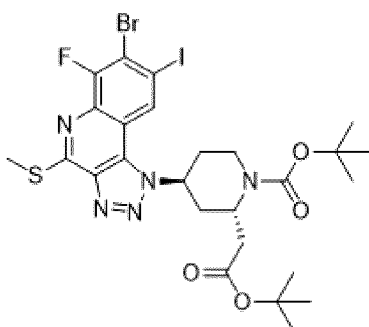


DIPEA (1,92 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолина (**промежуточное соединение 1**) (2,56 г, 5,5 ммоль) и *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 6**) (1,73 г, 5,5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После полного превращения содержание реакционной смеси переносили на делительную воронку и промывали насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали.

Концентрированный остаток повторно растворяли в MeOH (5 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и водном гидроксиде аммония (7,3 мл, 55 ммоль). Дитионит натрия (2,88 г, 16,5 ммоль) добавляли одной порцией, затем реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После завершения реакцию гасили добавлением H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Органическую фазу дважды промывали H<sub>2</sub>O, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали с получением требуемого диаминового продукта.

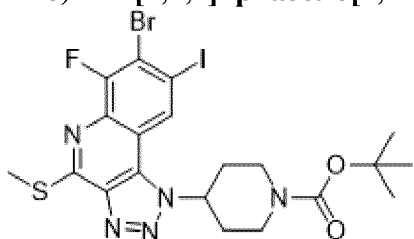
Неочищенный диамин растворяли в ледяной уксусной кислоте (7,0 мл). Одной порцией добавляли нитрит натрия (0,76 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После завершения содержание реакционной смеси выливали в энергично перемешиваемую ледяную воду. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (50 г, 0-100% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта (1,8 г, выход 70%). ЖХМС рассчитано для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrClFIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=724,0; получено: 724,0.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат*



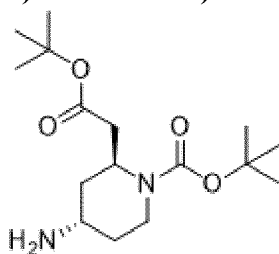
*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йодо-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат (1,44 г, 1,99 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре до однородности. Одной порцией добавляли тиометоксид натрия (0,28 г, 3,97 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакцию гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл), затем промывали NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. ЖХМС рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>BrFIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=736,1; получено: 736,0.

**Промежуточное соединение 5.** *трет*-бутил 4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

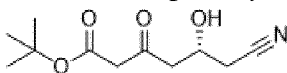


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 4**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrFIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=622,0; получено: 622,1.

**Промежуточное соединение 6.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



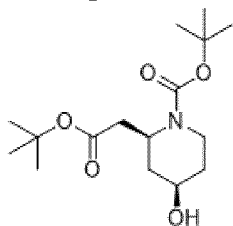
*Стадия 1.* *трет*-бутил(*R*)-6-циано-5-гидрокси-3-оксогексанонат



Раствор 2,0 М LDA (100 мл, 200 ммоль) в безводном THF (223 мл) охлаждали до -78°C в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли *трет*-бутилацетат (26,9 мл, 200 ммоль) при перемешивании в течение 20 мин. После дополнительных 40 минут с поддержанием при -78°C по каплям добавляли раствор этил(*R*)-4-циано-3-гидроксибутаноата (10,5 г, 66,8 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при -40°C в течение 4 ч, а затем к смеси добавляли соответствующее количество HCl (2 М) с поддержанием pH ~6. В течение данного гашения температуру смеси поддерживали при -10°C. После завершения температуру смеси охлаждали до 0°C. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением

материала в виде желтого масла (15,0 г, выход 99%).

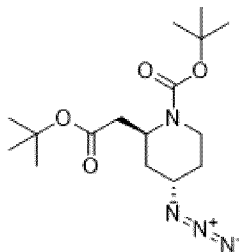
*Стадия 2. трет-бутил(2S,4R)-2-(2-(трет-бутоксиперидин-1-карбоксилат*



Раствор трет-бутил(*R*)-6-циано-5-гидрокси-3-оксогексаноата (15,0 г, 66,0 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл) обрабатывали гидратом оксида платины (IV) (0,868 г, 3,30 ммоль). Сосуд Парра откачивали, трижды повторно заполняли  $H_2$  и перемешивали в атмосфере  $H_2$  (45 фунт/кв. дюйм, повторно загружали 4 раза) при 22°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промывали EtOH. Фильтрат концентрировали с получением продукта с соотношением цис:транс диастереомеров ~9:1.

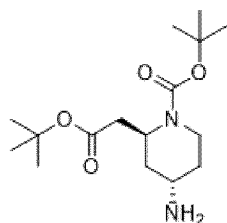
Остаток растворяли в метаноле (100 мл), затем добавляли Вос-ангидрид (15,32 мл, 66,0 ммоль), карбонат натрия (13,99 г, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением требуемого продукта (11,7 г, 56%). ЖХМС рассчитано для  $C_{16}H_{29}NNaO_5$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>:  $m/z=338,2$ ; получено: 338,2.

*Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-4-азидо-2-(2-(трет-бутоксиперидин-1-карбоксилат*



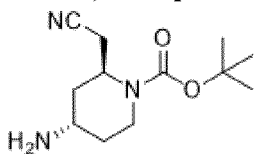
К раствору трет-бутил(2*S*,4*R*)-2-(2-(трет-бутоксиперидин-1-карбоксилата (2,10 г, 6,66 ммоль) в DCM (33 мл) при 0°C добавляли TEA (1,58 мл, 11,32 ммоль) и Ms-Cl (0,67 мл, 8,66 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разводили водой и органический слой отделяли и сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в DMF и добавляли азид натрия (1,3 г, 20 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разводили EtOAc и водой. Органический слой отделяли и сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением требуемого продукта (1,90 г, 84%). ЖХМС рассчитано для (продукт-Вос)  $C_{11}H_{21}N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=241,2$ ; получено: 241,2.

*Стадия 4. трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(2-(трет-бутоксиперидин-1-карбоксилат*

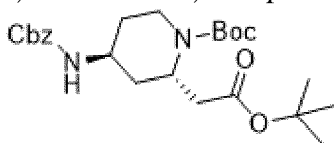


К раствору *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-азидо-2-(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 5,58 ммоль) в метаноле (27,9 мл) добавляли 10% палладий на углеводе (0,594 г, 0,558 ммоль). Реакционную смесь откачивали в вакууме и повторно заполняли H<sub>2</sub>, перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали и использовали в таком виде (1,5 г, 85%). ЖХМС рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=315,2; получено: 315,2.

**Промежуточное соединение 7. *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат**

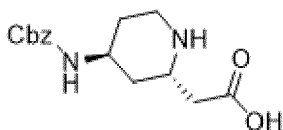


*Стадия 1. tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-(*tert*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



К перемешанному раствору **промежуточного соединения 6** (5,2 г, 16,54 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80,0 мл) добавляли *N*-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (4,95 г, 19,85 ммоль), а затем DIPEA (4,33 мл, 24,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разводили водой. Смесь экстрагировали с помощью воды и солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

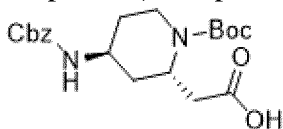
*Стадия 2. 2-((2*S*,4*S*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)пиперидин-2-ил)уксусная кислота*



Концентрированный остаток из **стадии 1** переносили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80,0 мл) и TFA (50,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем концентрировали досуха и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

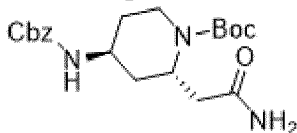
*Стадия 3. 2-((2*S*,4*S*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-(*tert*-*

*бутоксикарбонил)типеридин-2-ил)уксусная кислота*



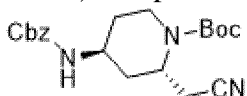
Концентрированный остаток из **стадии 2** переносили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80,0 мл) и медленно добавляли триэтиламин (23,1 мл, 165 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли Вос-ангидрид (4,33 г, 19,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 минут. При необходимости добавляли дополнительный Вос-ангидрид. После полного превращения смесь подкисляли до pH 4-5, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 4. трет-бутил(2S,4S)-2-(2-амино-2-оксоэтил)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)типеридин-1-карбоксилат*



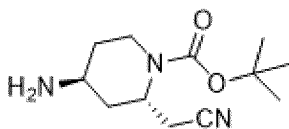
Концентрированный остаток из **стадии 3** переносили в THF (80,0 мл) и DIPEA (8,67 мл, 49,6 ммоль). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем медленно добавляли изобутилхлорформиат (5,43 мл, 41,3 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  еще 20 минут перед добавлением в смесь гидроксида аммония (28% в воде, 23,0 мл, 165 ммоль). После перемешивания еще в течение 5 минут смесь разводили солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии 0-8% MeOH в DCM.

*Стадия 5. трет-бутил(2S,4S)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(цианометил)типеридин-1-карбоксилат*



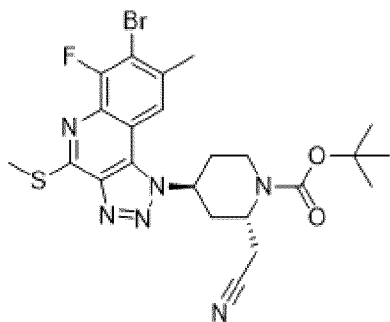
Очищенный продукт из **стадии 4** переносили в THF (80,0 мл) и триэтиламин (6,0 мл, 43 ммоль). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем медленно добавляли TFAA (3,5 мл, 24,8 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  еще 30 минут перед разбавлением EtOAc и экстрагировали солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали досуха и очищали на силикагеле с получением требуемого продукта (5,12 г, 83% за 5 стадий). ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ -трет-бутил) $^+$ :  $m/z=318,1$ ; получено: 318,1.

*Стадия 6. трет-бутил(2S,4S)-4-амино-2-(цианометил)типеридин-1-карбоксилат*

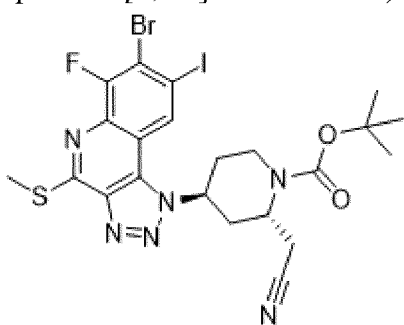


Круглодонную колбу, снабженную мешалкой, заполняли *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (5,12 г, 13,71 ммоль), палладием на углеводе (10 вес.%, 2,92 г, 2,74 ммоль) и MeOH (45 мл). Круглодонную колбу откачивали и повторно заполняли H<sub>2</sub> (этот процесс повторяли в общей сложности три раза) и смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа с присоединенным баллоном с H<sub>2</sub>. Затем смесь фильтровали через целит и твердые вещества промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 8.** *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



*Стадия 1.* *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



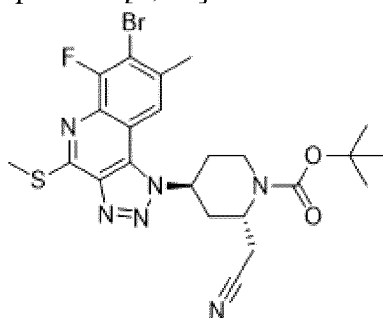
DIPEA (5,62 мл, 32 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолина (**промежуточное соединение 1**) (10 г, 21,5 ммоль) и *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 7**) (5,15 г, 21,5 ммоль) в MeCN (100 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. После полного превращения реакцию смесь концентрировали.

Остаток растворяли в MeOH (80 мл), тиометоксид натрия (3,0 г, 43 ммоль) добавляли при комнатной температуре одной порцией, после полного превращения реакцию смесь разводили водой, фильтровали и промывали водой с получением коричневого твердого вещества.

Твердое вещество повторно растворяли в MeOH (80 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и водном гидроксиде аммония (28 мл, 440 ммоль). Дитионит натрия (11,2 г, 132 ммоль) добавляли одной порцией, затем реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакцию гасили добавлением H<sub>2</sub>O (100 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Органическую фазу дважды промывали H<sub>2</sub>O, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали с получением требуемого диаминового продукта в виде красного вязкого масла.

Неочищенный диамин растворяли в ледяной уксусной кислоте (50 мл, 875 ммоль). Одной порцией добавляли нитрит натрия (2,97 г, 43,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения содержание реакционной смеси выливали в энергично перемешиваемую ледяную воду. Осажденные твердые вещества собирали с помощью фильтрации, промывали NaHCO<sub>3</sub>, водой и диэтиловым эфиром. Твердые вещества затем сушили в вакууме с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (7,1 г, выход 50%). ЖХМС рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrFIN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=661,0; получено: 660,9.

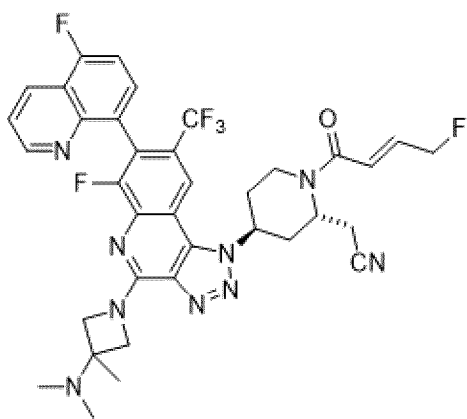
*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



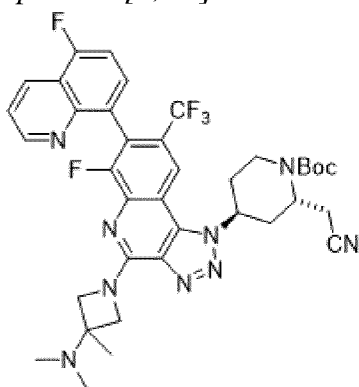
Флакон с завинчивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, заполняли *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (1,19 г, 1,832 ммоль), метилбороновой кислотой (1,096 г, 18,32 ммоль), трикалийфосфатом (1,166 г, 5,49 ммоль) и бис(трифенилфосфин)-палладия (II) хлоридом (257 мг, 0,366 ммоль), а затем диоксаном (10,0 мл) и водой (2,0 мл). Флакон герметично закрывали тефлоновой завинчивающейся крышкой, откачивали и повторно заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили соевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали досуха и очищали на силикагеле с получением требуемого продукта. ЖХМС рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=549,1; получено: 549,1.

**Пример 1а и пример 1б. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**





*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)типеридин-1-карбоксилат*

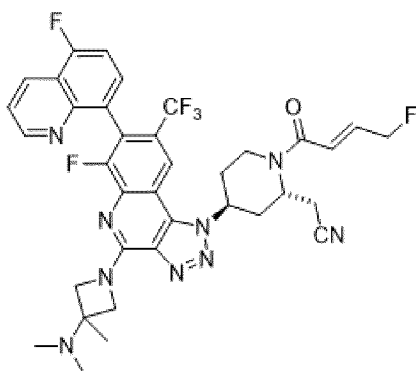


Реакционный флакон заполняли **промежуточным соединением 3** (1,3 г, 1,9 ммоль), XPhos Pd G2 (76 мг, 0,097 ммоль), (5-фторхинолин-8-ил)бороновой кислотой (408 мг, 2,1 ммоль),  $K_3PO_4$  (1,24 г, 5,83 ммоль) и диоксаном (5 мл) и  $H_2O$  (1 мл). Смесь обрызгивали  $N_2$  в течение 5 мин, затем нагревали и перемешивали при  $90^\circ C$  в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили  $EtOAc$  (20 мл) и промывали водн.  $NH_4Cl$  (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный продукт сначала очищали на силикагеле (20 г, 50-100%  $EtOAc$  в  $CH_2Cl_2$ ), затем дополнительно очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,15%  $NH_4OH$ , при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде пары диастереомеров (белый аморфный порошок, общий выход 21%).

Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$   $(M+H)^+$   $m/z=736,3$ ; получено 736,2.

Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$   $(M+H)^+$   $m/z=736,3$ ; получено 736,2.

*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)типеридин-2-ил)ацетонитрил*

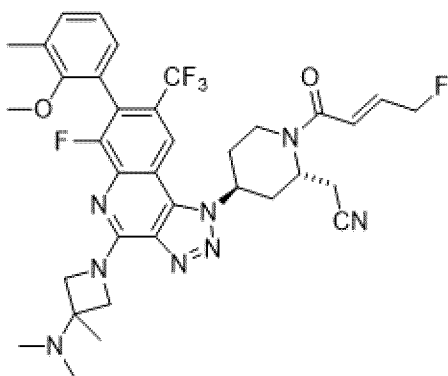


Реакционный флакон заполняли *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (диастереомер 1, 150 мг, 0,24 ммоль) из *стадии 1*, добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 мин летучие вещества удаляли. Остаток повторно растворяли в ацетонитриле (2 мл) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли DIPEA (0,36 мл), а затем (*E*)-4-фторбут-2-еновую кислоту (42 мг, 0,41 ммоль) и раствор пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc, 0,25 мл, 0,41 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин реакцию гасили водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл), промывали солевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением

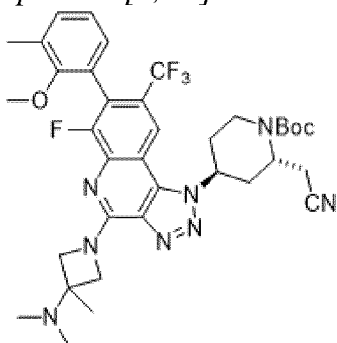
**примера 1a (диастереомер 1)** в виде соли TFA в форме белого аморфного порошка (50 мг эквивалента свободного основания, выход 34%). ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=722,3; получено 722,2. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 8,87 (дд, *J*=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,62 (дд, *J*=8,5, 1,7 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,82 (дд, *J*=8,0, 5,8 Гц, 1H), 7,70 (дд, *J*=8,5, 4,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, *J*=9,8, 8,0 Гц, 1H), 6,90-6,77 (м, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,24-5,20 (м, 1H), 5,12 (дд, *J*=3,6, 1,2 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,37-4,21 (м, 2H), 3,61 (д, *J*=12,7 Гц, 1H), 3,39-3,21 (м, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,46-2,22 (м, 4H), 1,70 (с, 3H).

**Пример 1b (диастереомер 2)** получали с использованием вышеуказанной процедуры, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (диастереомер 1) из *стадии 1* на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (диастереомер 2) из *стадии 1*. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>34</sub>F<sub>6</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=722,3; получено 722,2.

**Пример 2a и пример 2b. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

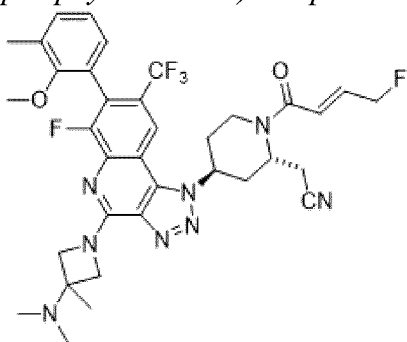


*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Реакционный флакон заполняли **промежуточным соединением 3** (100 мг, 0,15 ммоль), (2-метокси-3-метилфенил)бороновой кислотой (30 мг, 0,18 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (17 мг, 0,015 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (95 мг, 0,45 ммоль) и диоксаном (2,0 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл). Смесь обрызгивали  $\text{N}_2$  в течение 5 мин, затем нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили  $\text{EtOAc}$  (5,0 мл) и промывали водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5,0 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (10 г, 50-100%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением требуемого продукта в виде бледно-желтого вязкого масла (92 мг, выход 87%). ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z=711,3$ ; получено 711,2.

*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



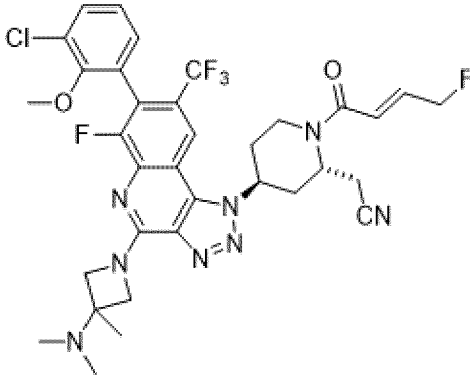
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1a** и **примере**

**1b, стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

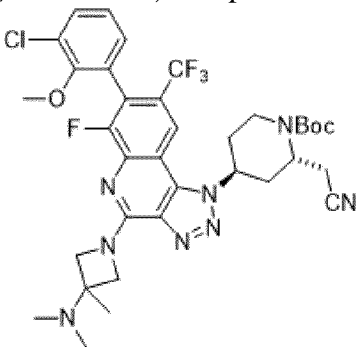
**Пример 2a.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_5N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=697,3$ ; получено: 697,3.

**Пример 2b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_5N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=697,3$ ; получено: 697,3.

**Пример 3a и пример 3b.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

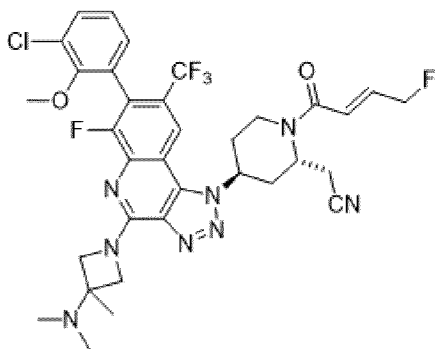


*Стадия 1.* *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 2a** и **примере 2b**, **стадия 1**, с заменой (2-метокси-3-метилфенил)бороновой кислоты на (3-хлор-2-метоксифенил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{40}ClF_4N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=731,3$ ; получено: 731,2.

*Стадия 2.* 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

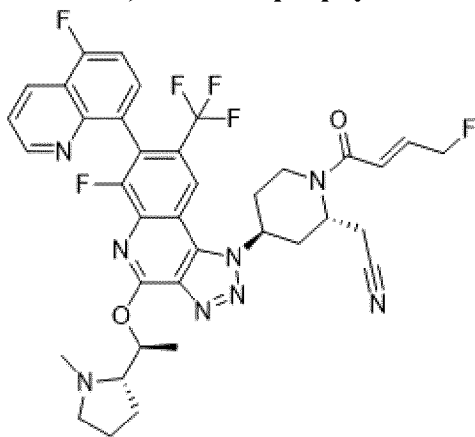


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат.

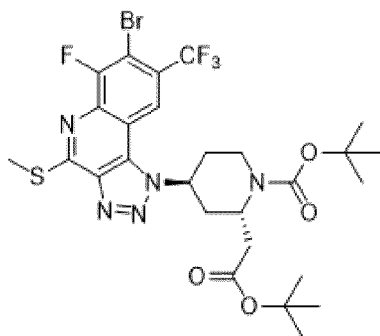
**Пример 3а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{35}ClF_5N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=717,3; получено: 717,2.

**Пример 3б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{35}ClF_5N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=717,3; получено: 717,2.

**Пример 4а** и **пример 4б.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

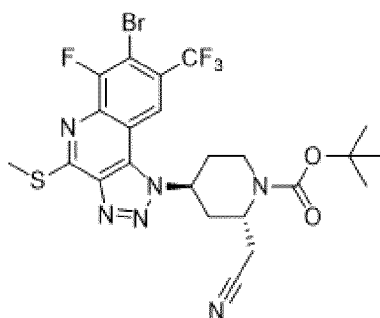


**Стадия 1.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат



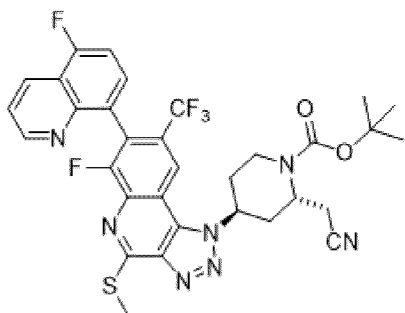
Закрытую герметично пробирку заполняли **промежуточным соединением 4** (3,50 г, 4,75 ммоль) и метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)-ацетатом (1,21 мл, 9,51 ммоль) (MFDA), йодидом меди (I) (0,272 г, 1,426 ммоль) и NMP (20 мл). Пробирку продували N<sub>2</sub>, затем герметично закрывали и нагревали при 80°C всю ночь. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (40 г, 0-50% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта (2,5 г, выход 78%). ЖХМС рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=678,1; получено: 678,3.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



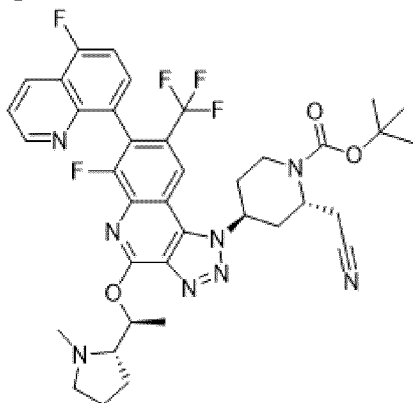
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 3, стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrF<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=603,1; получено: 603,2.

*Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



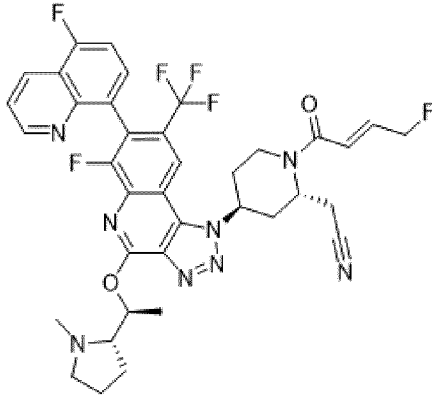
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 1**, с заменой **промежуточного соединения 3** на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>F<sub>5</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=670,2; получено: 670,2.

*Стадия 4. трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,13 ммоль) растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) и охлаждали до 0°C. мСРВА (33 мг, 0,19 ммоль) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего гасили добавлением насыщенного NaHCO<sub>3</sub> (2 мл). Смесь экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, затем концентрировали с получением смеси неочищенного сульфоксида и сульфона. Сосуд загружали (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-олом (16,4 мг, 0,13 ммоль) и сухим THF (1 мл), охлаждали до 0°C. Добавляли LiHMDS (0,13 мл, 1 М в THF). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь по каплям добавляли к раствору THF неочищенного сульфоксида. Еще через 10 мин перемешивания реакцию гасили добавлением насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 79%). ЖХМС рассчитано для C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>F<sub>5</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=751,3; получено: 751,5.

Стадия 5. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

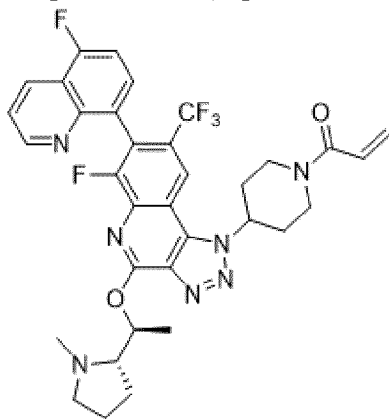


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

**Пример 4а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{35}F_6N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=737,3$ ; получено: 737,2.

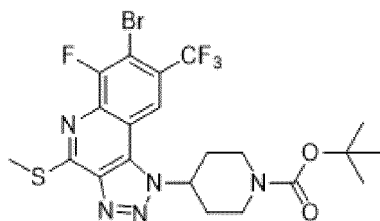
**Пример 4б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{35}F_6N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=737,3$ ; получено: 737,2.

**Пример 5а и пример 5б.** 1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он



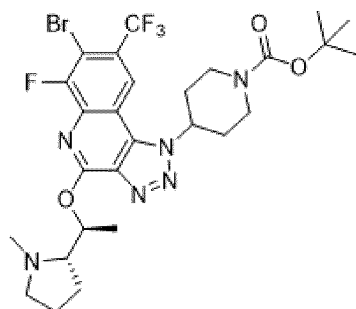
Стадия 1. *трет*-бутил-4-(7-бром-6-фтор-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат





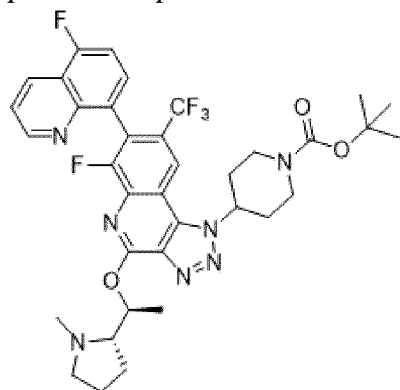
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4б**, **стадия 1**, с заменой **промежуточного соединения 4** на **промежуточное соединение 5**. ЖХМС рассчитано для  $C_{21}H_{23}BrF_4N_5O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=564,1$ ; получено: 564,0.

**Стадия 2.** *трет-бутил-4-(7-бром-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 4а** и **примере 4б**, **стадия 4**, с заменой *трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата* на *трет-бутил-4-(7-бром-6-фтор-4-(метилтио)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*. ЖХМС рассчитано для  $C_{27}H_{34}BrF_4N_6O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=645,2$ ; получено: 645,4.

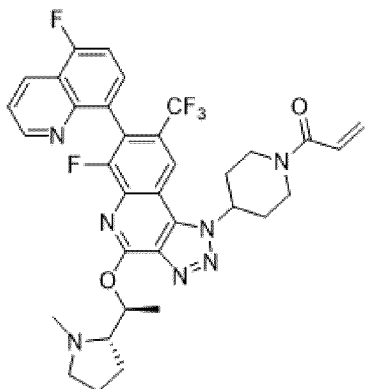
**Стадия 3.** *трет-бутил-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 1**, с заменой **промежуточного соединения 3** на *трет-бутил-4-(7-бром-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{39}F_5N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:

$m/z=712,3$ ; получено: 712,5.

*Стадия 4. 1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он*

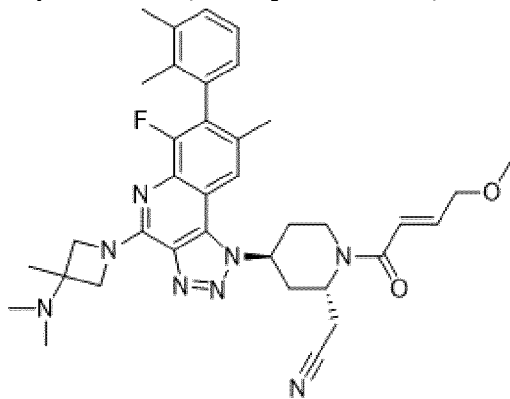


К *трет*-бутил-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (25 мг, 0,039 ммоль) добавляли TFA (0,5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 мл) и охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , к нему добавляли триэтиламин (16 мкл, 0,116 ммоль), а затем акрилоилхлорид (5,3 мг, 0,058 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Реакционную смесь разводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и органический растворитель сушили и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин).

**Пример 5а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=666,3$ ; получено: 666,4.

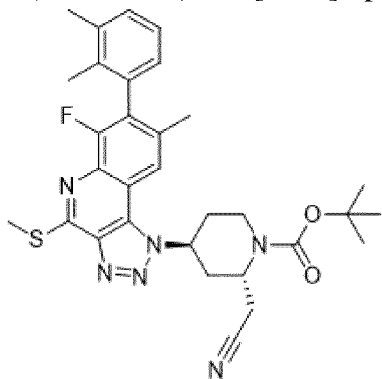
**Пример 5б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=666,3$ ; получено: 666,4.

**Пример 6.** 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



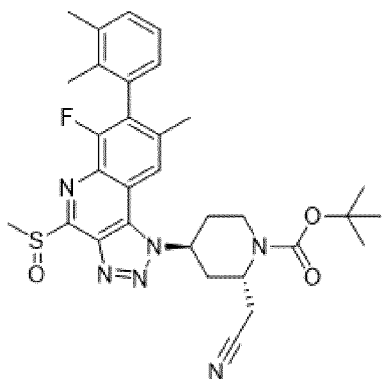
*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-*

метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь **промежуточного соединения 8** (400 мг, 0,728 ммоль), (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты (164 мг, 1,092 ммоль), фосфата калия (464 мг, 2,184 ммоль) и Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (84 мг, 0,073 ммоль) в диоксане (6 мл)/воде (1 мл) откачивали и повторно заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 1 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали водой, соевым раствором. Органические вещества фильтровали, сушили и концентрировали. Продукт очищали на колонке, элюируя гексаном/EtOAc (макс. EtOAc 80%). ЖХМС рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z=575,3; получено 575,3.

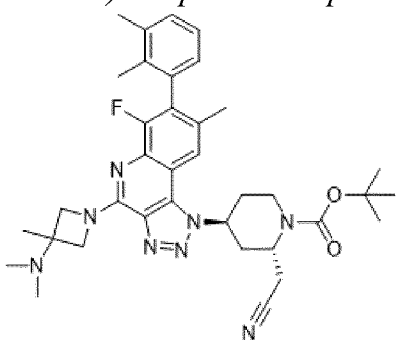
*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



m-CPBA (167 мг, 0,966 ммоль) добавляли к раствору *трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата* (370,0 мг, 0,644 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, разводили этилацетатом и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, фильтровали, сушили и концентрировали, а неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС рассчитано для C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z=591,3; получено 591,3.

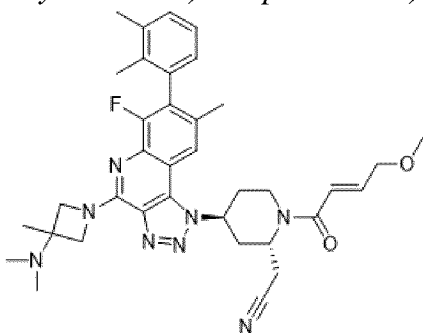
*Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-*

метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Триэтиламин (0,625 мл, 4,48 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,680 г, 1,121 ммоль) и *N,N*,3-триметилазетидин-3-амин (0,192 г, 1,681 ммоль), а затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Продукт очищали на колонке, элюируя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. MeOH 15%). Атропизомеры разделяли с помощью СФХ (колонка, Phenomenex Lux 5 мкм Cellulose-1, 21,2×250 мм, подвижная фаза 25% MeOH в CO<sub>2</sub> при 70 мл/мин изок.) с получением двух пиков, обозначенных как РК1 и РК2. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=641,4; получено 641,5.

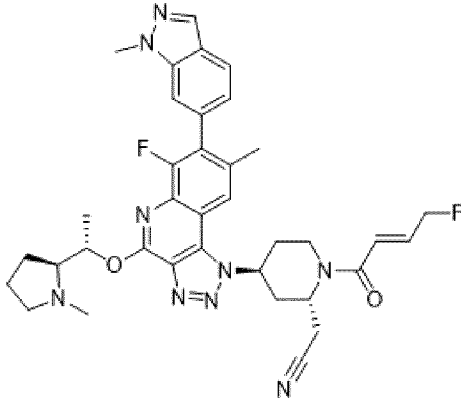
Стадия 4. 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



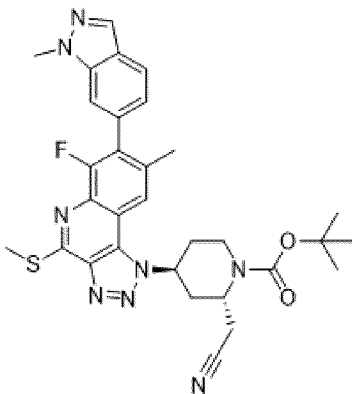
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (РК1 из стадии 3) и с заменой (*E*)-4-фторбут-2-еновой кислоты на (*E*)-4-метоксибут-2-еновую кислоту. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=639,4; получено 639,5. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,04 (с, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,00 (дд, *J*=7,4, 1,5 Гц, 1H), 6,81-6,70 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,74 (д, *J*=13,8 Гц, 1H), 4,28 (д, *J*=14,3 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,64 (с, 1H), 3,39 (дд, *J*=17,0, 8,5 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,31-3,19 (м, 3H), 2,83 (с, 6H), 2,43 (с,

3H), 2,41 (м, 1H) 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,13 (д,  $J=13,2$  Гц, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,70 (с, 3H).

**Пример 7. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

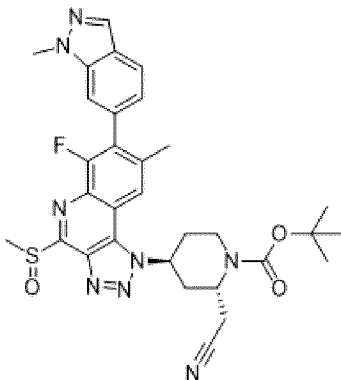


*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



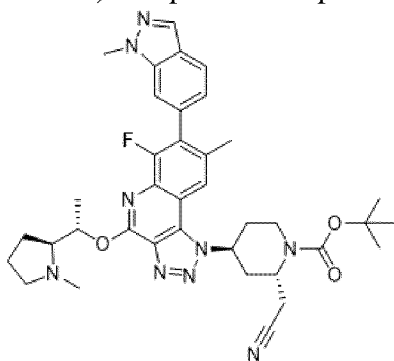
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 1**, с заменой (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты на 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол. ЖХМС рассчитано для  $C_{31}H_{34}FN_8O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z=601,3$ ; получено 601,3.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



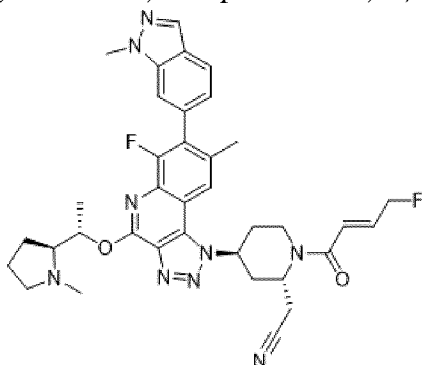
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{31}H_{34}FN_8O_3S$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=617,2; получено 617,4.

*Стадия 3. трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



LiHMDS (1,0 M в THF) (40,7 мг, 0,243 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (31,4 мг, 0,243 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин. Образованный раствор добавляли к раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (75,0 мг, 0,122 ммоль) в THF (1,0 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, водой, фильтровали и концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{45}FN_9O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=682,4 ; получено 682,5.

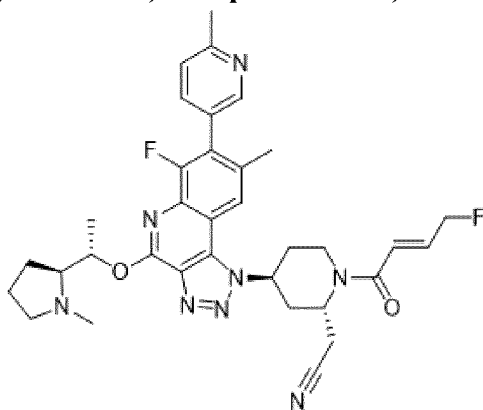
*Стадия 4. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



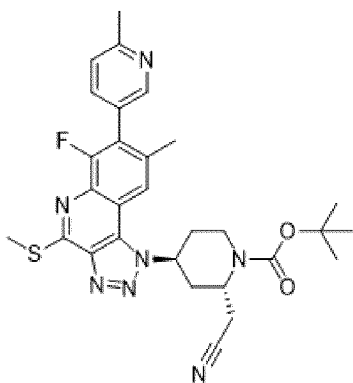
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а и примере 1б, стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-

метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{40}F_2N_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=668,3$ ; получено 668,5. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,22 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,93 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,13 (дд,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 5,87 (д,  $J=16,1$  Гц, 1H), 5,58 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 5,31 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 5,21 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 5,14 (д,  $J=2,9$  Гц, 2H), 5,00 (с, 1H), 4,76 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,96 (п,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,65-3,59 (м, 3H), 3,45-3,23 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 3,14 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,32-2,16 (м, 2H), 2,11-1,89 (м, 2H), 1,59 (с, 3H).

**Пример 8. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

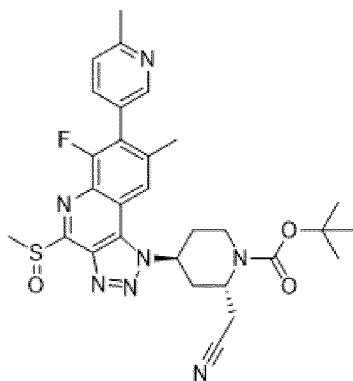


*Стадия 1. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



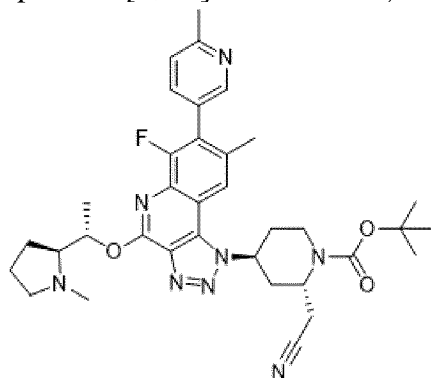
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 1**, с заменой (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты на (6-метилпиридин-3-ил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для  $C_{29}H_{33}FN_7O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=562,2$ ; получено 562,3.

*Стадия 2. трет-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{29}H_{33}FN_7O_3S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=578,2$ ; получено 578,4.

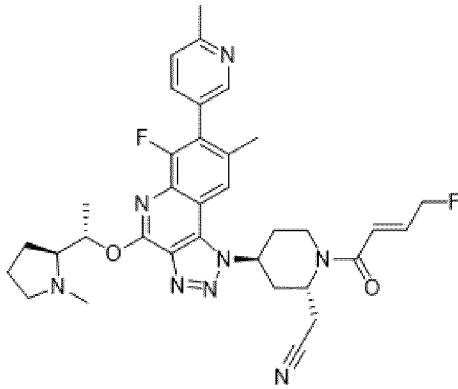
**Стадия 3.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 7, стадия 3**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{44}FN_8O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=643,4$ ; получено 643,5.

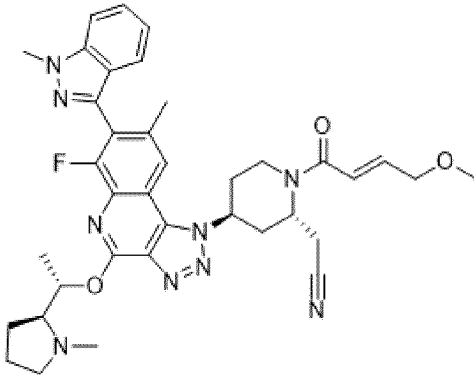
**Стадия 4.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



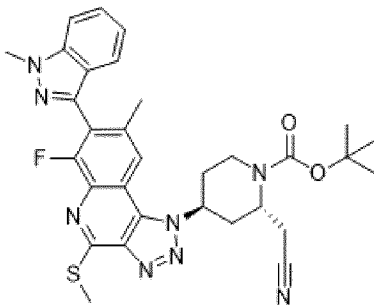


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1a** и **примере 1b**, **стадия 2**, с заменой *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиперидин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{39}F_2N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=629,3$ ; получено 629,5.

**Пример 9. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**



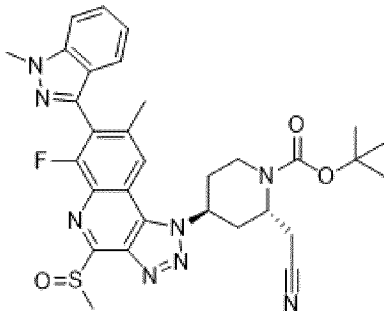
**Стадия 1. *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат**



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6**, **стадия 1**, с заменой (2,3-диметилфенил)бороновой кислоты на 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазол. ЖХМС рассчитано для  $C_{31}H_{34}FN_8O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

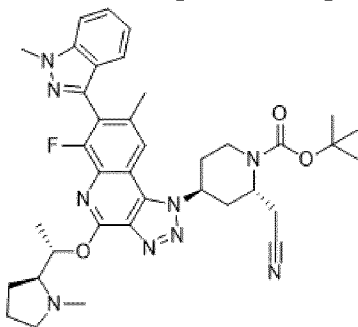
$m/z=601,3$ ; получено 601,1.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



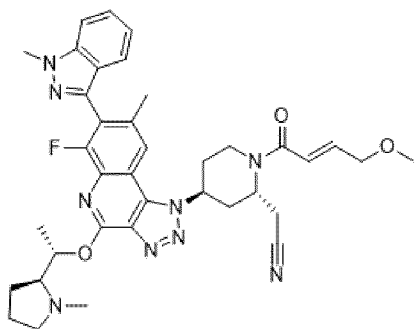
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил (2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{31}H_{34}FN_8O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z=617,3$ ; получено 617,3.

*Стадия 3. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



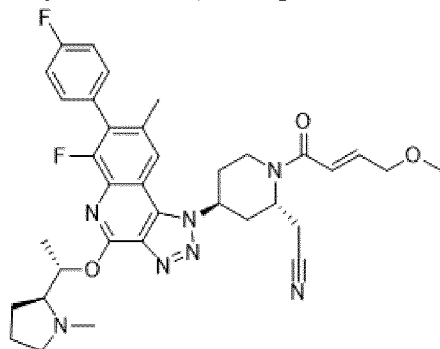
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 7, стадия 3**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{45}FN_9O_3$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z=682,4$ ; получено 682,4

*Стадия 4. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



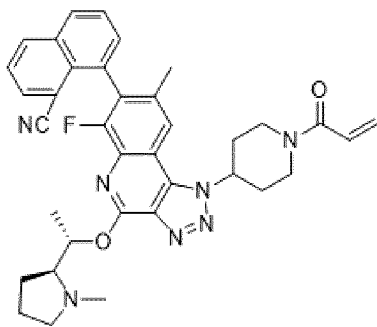
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 4**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{43}FN_9O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=680,4$ ; получено 680,3.

**Пример 10. 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

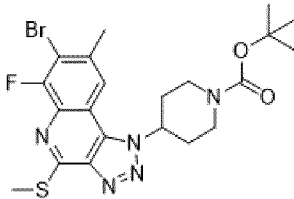


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 9, стадии 1-4**, с заменой 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазола на (4-фторфенил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{40}F_2N_7O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=644,3$ ; получено 644,4. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  10,09-9,21 (с, 1H), 8,51-7,69 (с, 1H), 7,53-7,44 (дд,  $J=8,5, 5,7$  Гц, 2H), 7,44-7,36 (т,  $J=8,9$  Гц, 2H), 6,83-6,63 (м, 2H), 5,92-5,72 (м, 1H), 5,66-5,47 (м, 1H), 5,41-4,20 (м, 2H), 4,18-4,03 (д,  $J=2,5$  Гц, 2H), 4,00-3,85 (м, 1H), 3,69-3,53 (м, 2H), 3,39-3,32 (с, 3H), 3,27-3,10 (м, 5H), 2,55-2,36 (д,  $J=13,8$  Гц, 6H), 2,38-2,23 (м, 2H), 2,19-2,04 (м, 2H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,64-1,50 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

**Пример 11а и пример 11б. 8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил**

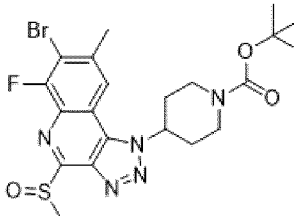


*Стадия 1. трет-бутил-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



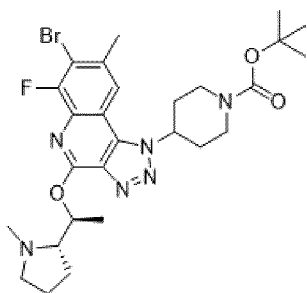
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 8, стадия 2**, с заменой *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата на **промежуточное соединение 5**. ЖХМС рассчитано для  $C_{21}H_{26}BrFN_5O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=510,1$ ; получено 510,1.

*Стадия 2. трет-бутил-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



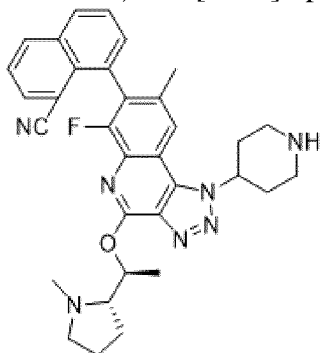
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 2**, с заменой *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *tert*-бутил-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{21}H_{26}BrFN_5O_3S$  ( $M+H-tBu$ )<sup>+</sup>  $m/z=470,0$ ; получено 470,0.

*Стадия 3. трет-бутил-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



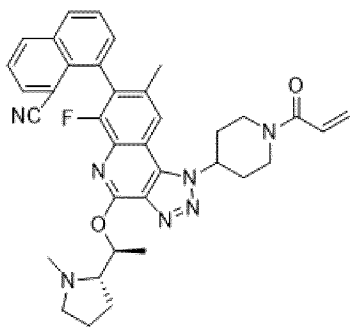
К раствору *tert*-бутил-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,51 г, 4,7 ммоль) в THF (16 мл) добавляли (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ол (1,23 г, 9,54 ммоль) и DBU (1,44 мл, 9,54 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем разводили EtOAc и экстрагировали с помощью нас. NH<sub>4</sub>Cl. Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали, а затем очищали с помощью колоночной хроматографии 0-8% MeOH/DCM. ЖХМС рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=591,2; получено 591,2.

*Стадия 4. 8-(6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1-пиперидин-4-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил*



Реакционный флакон заполняли *tert*-бутил-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (1,56 г, 2,64 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрилом (1,472 г, 5,27 ммоль), SPhos Pd G4 (315 мг, 0,396 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,679 г, 7,91 ммоль) и диоксаном (11 мл) и H<sub>2</sub>O (2,34 мл). Смесь обрызгивали N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем нагревали при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (20 мл) и промывали водн. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, затем концентрировали. Концентрированный остаток повторно растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и TFA (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель затем удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде соли TFA. ЖХМС рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=564,3; получено 564,2.

*Стадия 5. 8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил*

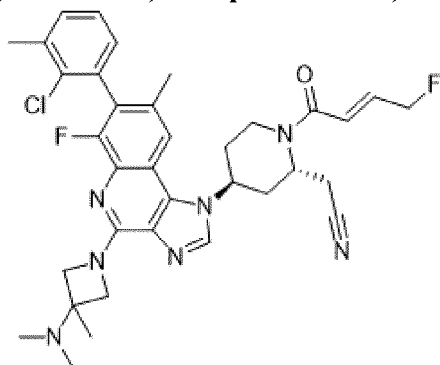


К раствору 8-(6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1-(пиперидин-4-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 М) добавляли триэтиламин (5 экв.), а затем раствор акрилоилхлорида (1,5 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем гасили добавлением  $\text{MeOH}$ . Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем разводили  $\text{AcN}$  и очищали с помощью преп.-ЖХМС.

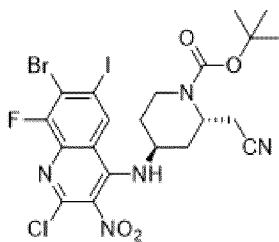
**Пример 11а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=618,3$ ; получено 618,2.

**Пример 11b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=618,3$ ; получено 618,2. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,98-9,50 (д,  $J=10,7$  Гц, 1H), 8,56-8,46 (дд,  $J=8,5, 1,3$  Гц, 1H), 8,38-8,24 (м, 2H), 8,16-8,10 (дд,  $J=7,2, 1,4$  Гц, 1H), 7,91-7,83 (дд,  $J=8,3, 7,0$  Гц, 1H), 7,81-7,72 (дд,  $J=8,3, 7,2$  Гц, 1H), 7,71-7,64 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,98-6,84 (дд,  $J=16,7, 10,5$  Гц, 1H), 6,25-6,16 (дд,  $J=16,8, 2,4$  Гц, 1H), 5,85-5,77 (м, 1H), 5,77-5,73 (дд,  $J=10,5, 2,4$  Гц, 1H), 5,57-5,44 (м, 1H), 4,72-4,24 (м, 1H), 4,01-3,88 (м, 1H), 3,71-3,48 (м, 2H), 3,31-3,19 (м, 2H), 3,19-3,11 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H), 2,48-2,34 (м, 2H), 2,34-2,03 (м, 9H), 2,00-1,86 (м, 2H), 1,64-1,52 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

**Пример 12.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

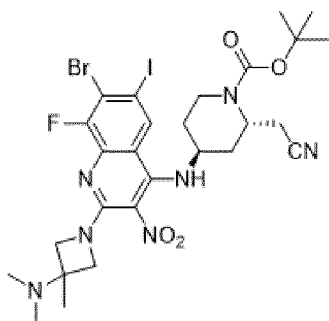


*Стадия 1.* трет-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



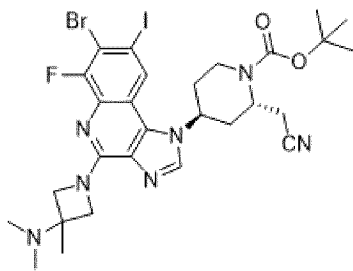
DIPEA (4,5 мл, 25,4 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолина (**промежуточное соединение 1**) (7,9 г, 16,96 ммоль) и *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (**промежуточное соединение 7**) (4,87 г, 20,35 ммоль) в диоксане (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь, затем большую часть диоксана удаляли при пониженном давлении. К оставшемуся остатку добавляли лед и воду и взвесь энергично перемешивали. Твердый осадок собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (количественный выход). ЖХМС рассчитано для  $C_{21}H_{22}BrClFIN_5O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=668,0; получено: 667,8.

*Стадия 2. tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 3,74 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли DIPEA (2,61 мл, 14,95 ммоль) и *N,N*,3-триметилазетидин-3-амин дигидрохлорид (1,05 г, 5,61 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C всю ночь, затем большую часть диоксана удаляли при пониженном давлении. К оставшемуся остатку добавляли лед и воду и взвесь энергично перемешивали до образования тонкодисперсного порошка. Твердый осадок собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе с получением требуемого продукта (2,7 г, выход 97%). ЖХМС рассчитано для  $C_{27}H_{35}BrFIN_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=746,1; получено: 746,1.

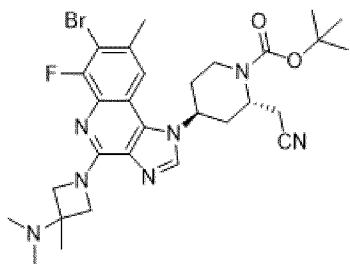
*Стадия 3. tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-йодо-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((7-бром-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 1,34 ммоль) и железа (450 мг, 8,04 ммоль) растворяли в AcOH (5,0 мл) и нагревали при 60°C до полного восстановления нитрогруппы. Смесь охлаждали до к. т., затем разводили EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-((3-амино-7-бром-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-6-йодохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХМС рассчитано для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BrFIN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=716,1; получено: 716,1.

К концентрированному остатку добавляли триэтилортоформат (0,45 мл, 2,68 ммоль) и толуол (10 мл). Смесь нагревали при 100°C всю ночь, затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта (534 мг, выход 55%). ЖХМС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>BrFIN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=726,1; получено: 726,1.

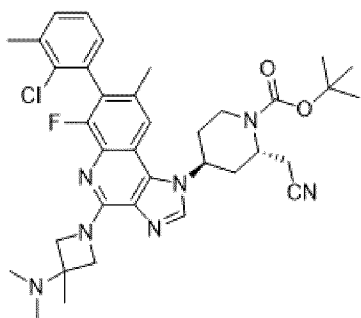
*Стадия 4. tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 8, стадия 2**, с заменой *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата на *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-йодо-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>BrFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=614,2; получено 614,3.

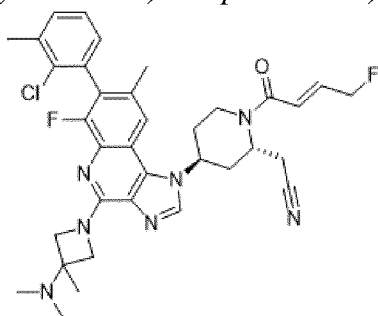
*Стадия 5. tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат





Смесь *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (785 мг, 1,277 ммоль), (2-хлор-3-метилфенил)бороновой кислоты (283 мг, 1,661 ммоль), карбоната натрия (542 мг, 5,11 ммоль) и Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (221 мг, 0,192 ммоль) в диоксане (5,5 мл)/воде (1,1 мл) откачивали и повторно заполняли азотом (этот процесс повторяли в общей сложности три раза). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали водой, солевым раствором. Органические вещества фильтровали, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью преп.-ЖХМС. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>ClFN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=660,3; получено 660,3.

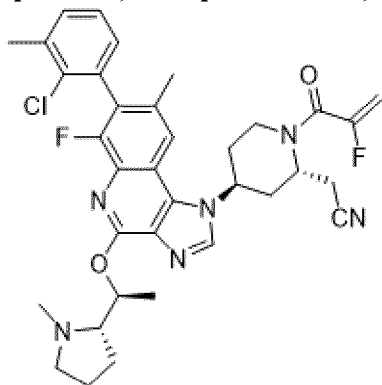
*Стадия 6. 2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



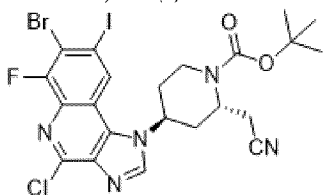
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат. Продукт выделяли в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=646,3; получено 646,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 10,66-10,31 (с, 1H), 8,54-8,50 (м, 1H), 7,96-7,82 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,44-7,37 (тд, J=7,6, 2,4 Гц, 1H), 7,29-7,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89-6,80 (м, 2H), 5,60-5,39 (м, 1H), 5,36-4,85 (м, 1H), 5,24-5,11 (дд, J=46,5, 2,5 Гц, 2H), 4,79-4,19 (м, 5H), 3,72-3,56 (м, 1H), 3,49-3,14 (м, 2H), 2,85-2,75 (с, 6H), 2,49-2,03 (м, 10H), 1,71-1,61 (с, 3H).

**Пример 13. 2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-**

## фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

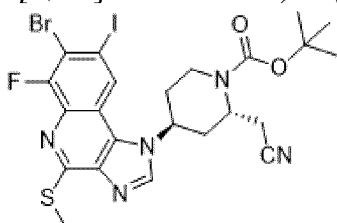


Стадия 1. *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йодо-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



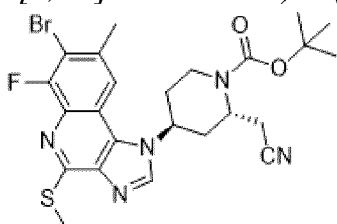
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 12, стадия 1, затем стадия 3**. ЖХМС рассчитано для  $C_{22}H_{22}BrClFIN_5O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=648,0$ ; получено 648,0.

Стадия 2. *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(2-(2-cyanoethyl)oxyethyl)ethyl)carbamate



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 4, стадия 2**, с заменой *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йодо-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(2-(2-cyanoethyl)oxyethyl)ethyl)carbamate на *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-хлор-6-фтор-8-йодо-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(2-(2-cyanoethyl)oxyethyl)ethyl)carbamate. ЖХМС рассчитано для  $C_{23}H_{25}BrFIN_5O_2S$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=660,0$ ; получено: 660,0.

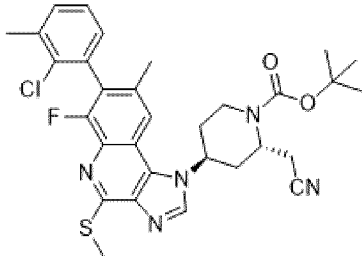
Стадия 3. *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(2-(2-(2-cyanoethyl)oxyethyl)ethyl)carbamate



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном**

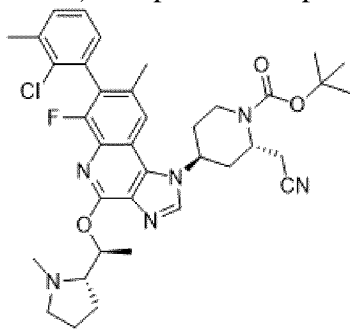
**соединении 8 стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{24}H_{28}BrFN_5O_2S$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=548,1; получено 548,1.

**Стадия 4.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



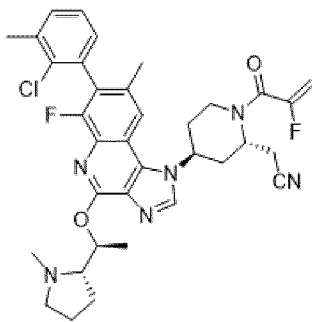
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 12, стадия 5**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{31}H_{34}ClFN_5O_2S$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=594,2; получено 594,3.

**Стадия 5.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилтирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



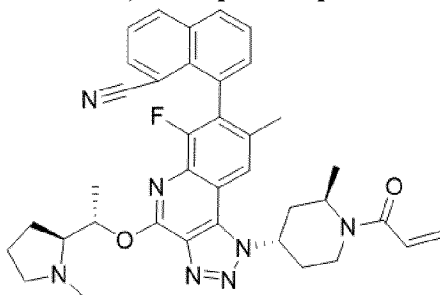
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 7, стадии 2-3**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{45}ClFN_6O_3$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=675,3; получено 675,3.

**Стадия 6.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилтирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторацрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

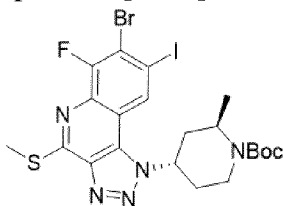


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1b**, **стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхиолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат и с заменой (*E*)-4-фторбут-2-еновой кислоты на 2-фторакриловую кислоту. Продукт выделяли в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=647,3; получено 647,3.

**Пример 14а и 14b. 8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрил**

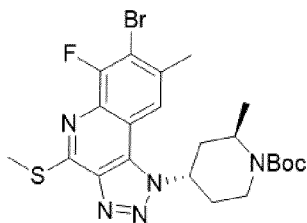


**Стадия 1. трет-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат**



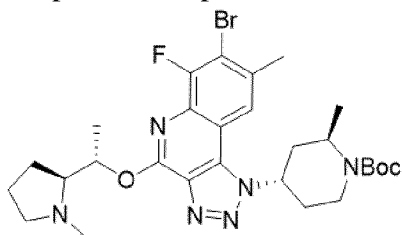
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 4**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-амино-2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-амино-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrFIN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=636,0; получено: 636,0.

**Стадия 2. трет-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат**



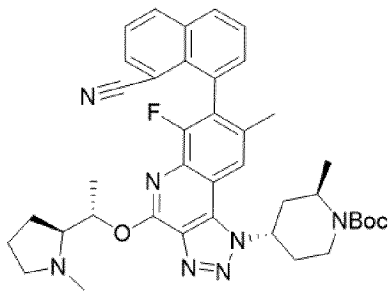
Смесь *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-йодо-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (5 г, 7,86 ммоль), метилбороновой кислоты (0,941 г, 15,72 ммоль), фосфата калия (5,00 г, 23,57 ммоль) и дихлорбис(трифенилфосфин)-палладия (II) (0,827 г, 1,179 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (20 мл) нагревали до и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разводили AcOEt и водой, разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью AcOEt и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z=524,1; получено 524,1.

Стадия 3. *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



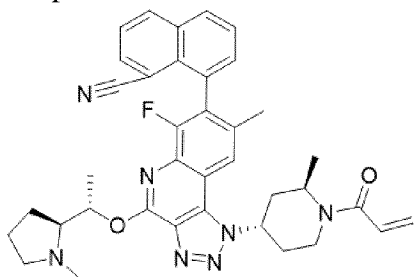
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 7, стадии 2-3**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20-80% AcOEt в DCM) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=605,2; получено 605,2.

Стадия 4. *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-цианоафталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,330 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила (184 мг, 0,661 ммоль), трикалийфосфата (351 мг, 1,651 ммоль) и SPhos Pd G4 (79 мг, 0,099 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) нагревали до 90°C. После перемешивания при этой же температуре в течение 3 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc и водой, разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью AcOEt и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20-80% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=678,4; получено 678,4.

*Стадия 5. 8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил*



*трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-цианоафталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 0,578 ммоль) растворяли в 5 мл TFA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем растворитель удаляли.

Остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли Et<sub>3</sub>N (484 мкл, 3,47 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение нескольких минут мутная смесь становилась прозрачным раствором. Добавляли акрилоилхлорид (94 мкл, 1,157 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем разводили TFA и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта.

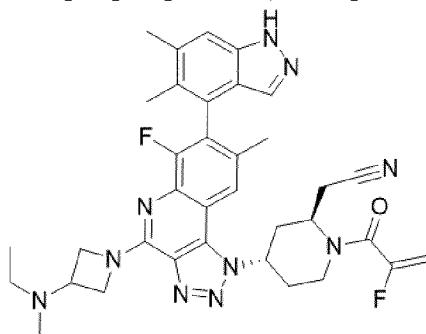
**Пример 14а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>

$m/z=632,3$ ; получено 632,3.

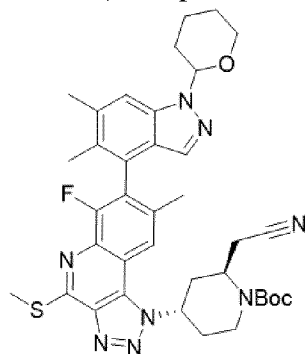
**Пример 14b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}FN_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z=632,3$ ; получено 632,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,87 (с, 1H), 8,51 (дд,  $J=8,5$ , 1,4 Гц, 1H), 8,31 (дд,  $J=8,3$ , 1,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (дд,  $J=7,2$ , 1,3 Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=8,3$ , 7,1 Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J=8,3$ , 7,2 Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 6,16 (дд,  $J=16,7$ , 2,4 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,73 (дд,  $J=10,5$ , 2,4 Гц, 1H), 5,51 (дд,  $J=10,1$ , 5,9 Гц, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,27 (д,  $J=13,9$  Гц, 1H), 3,95 (дд,  $J=7,8$ , 7,7 Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,57 (дк,  $J=12,2$ , 6,2 Гц, 1H), 3,17 (м,  $J=4,9$  Гц, 3H), 2,46 (д,  $J=9,7$  Гц, 2H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,10 (тд,  $J=11,8$ , 5,2 Гц, 1H), 1,93 (тк,  $J=14,3$ , 6,8 Гц, 2H), 1,58 (д,  $J=6,1$  Гц, 4H), 1,51 (д,  $J=7,0$  Гц, 2H).

**Пример 15a и 15b.** 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



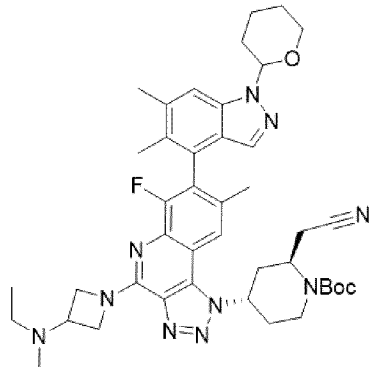
*Стадия 1.* трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь **промежуточного соединения 8** (1 г, 1,755 ммоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (0,938 г, 2,63 ммоль), трикалийфосфата (1,862 г, 8,77 ммоль) и  $Pd(Ph_3P)_4$  (0,203 г, 0,175 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (6 мл) нагревали до и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разводили  $AcOEt$  и водой, разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью  $EtOAc$  и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-40%  $EtOAc$  в

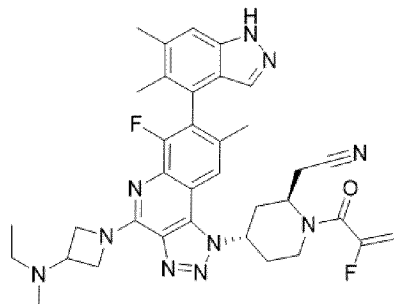
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z=699,3; получено 699,3.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадии 2-3**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат на стадии 2 и с заменой *N,N*,3-триметилазетидин-3-амин на *N*-этил-*N*-метилазетидин-3-амин дигидрохлорид на стадии 3. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20-80% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=765,4; получено 765,3.

*Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



*трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (378 мг, 0,494 ммоль) растворяли в TFA (5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 10 мин, затем растворитель удаляли. Остаток объединяли с 2-фторакриловой кислотой (131 мг, 1,455 ммоль), затем добавляли ацетонитрил (10 мл), а затем DIPEA (506 мкл, 2,89 ммоль) и ТЗР (853 мкл, 50% в EtOAc, 1,447 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в

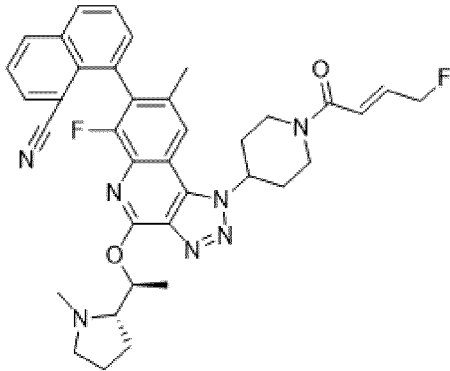


течение ночи смесь разводили TFA, фильтровали и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемых продуктов в виде соли TFA.

**Пример 15a.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{39}F_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=653,3; получено 653,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, шир., 1H), 10,21 (с, шир., 1H), 8,09 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,86 (тд, J=11,4, 5,5 Гц, 1H), 5,45-5,38 (м, 1H), 5,33 (м, 1H), 4,69 (с, 8H), 4,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,36 (дд, J=17,2, 6,6 Гц, 2H), 3,11 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,49 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,3 Гц, 3H).

**Пример 15b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{39}F_2N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=653,3; получено 653,3.

**Пример 16a и пример 16b. 8-(6-фтор-1-(1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил**



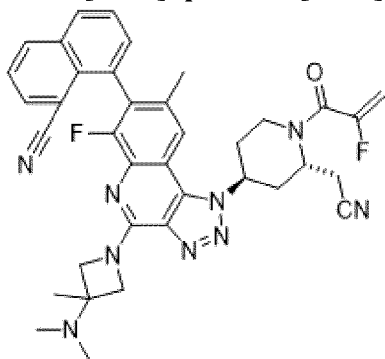
Круглодонную колбу заполняли 8-(6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1-(пиперидин-4-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрилом из **примера 11, стадия 1-4** (600 мг, 0,854 ммоль), раствором пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc, 1,6 мл, 2,56 ммоль), (E)-4-фторбут-2-еновой кислотой (267 мг, 2,56 ммоль) и ацетонитрилом (15 мл). Реакционную колбу охлаждали до 0°C и TEA (1,7 мл, 12,8 ммоль) добавляли к реакционной смеси. После перемешивания при к. т. в течение 2 ч, реакцию гасили водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл x 3) и концентрировали. Неочищенную смесь повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта.

**Пример 16a.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{38}F_2N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=650,3; получено: 650,3.

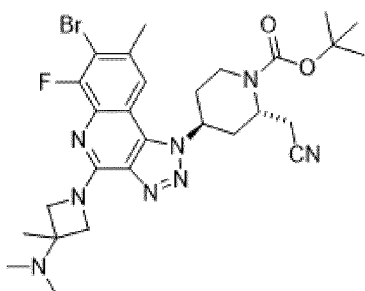
**Пример 16b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{38}F_2N_7O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=650,3; получено: 650,3.

**Пример 17a и пример 17b. 8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакирилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-**

### 8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

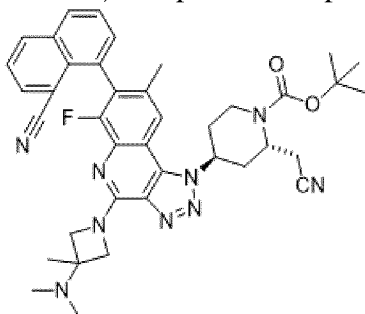


Стадия 1. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадии 2-3**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на **промежуточное соединение 8**. Неочищенный остаток очищали на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (700 мг, выход 63%). ЖХМС рассчитано для C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>BrFN<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=615,2; получено: 615,2.

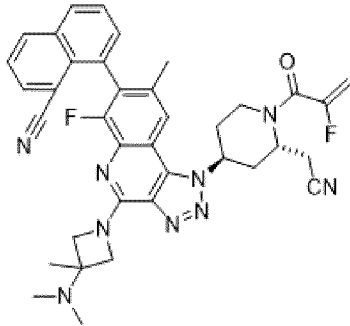
Стадия 2. *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-цианонафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Реакционный флакон заполняли *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-4-(7-бром-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (500 мг, 0,79 ммоль), SPhos Pd G4 (97 мг, 0,12 ммоль), 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрилом (453 мг, 1,63 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (571 мг, 2,44 ммоль) и диоксаном (9 мл) и

H<sub>2</sub>O (3 мл). Смесь обрызгивали N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем нагревали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (30 мл) и промывали водн. водой (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub> и очищали на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (358 мг, выход 64%). ЖХМС рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=688,4; получено: 688,3.

**Стадия 3.** 8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрил

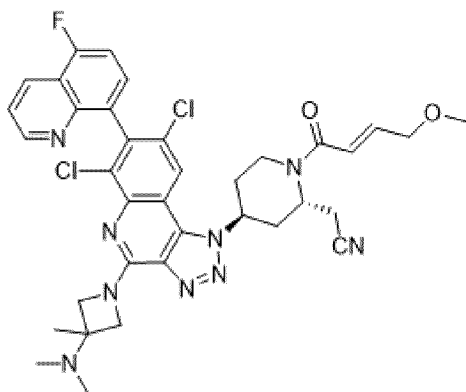


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1a** и **примере 1b**, **стадия 2**, с заменой *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(8-цианонафталин-1-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат и с заменой (*E*)-4-фторбут-2-еновой кислоты на 2-фторакриловую кислоту.

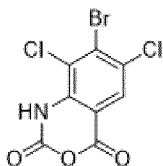
**Пример 17a.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=660,3; получено: 660,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,48 (дд, *J*=8,4, 1,3 Гц, 1H), 8,28 (дд, *J*=8,4, 1,3 Гц, 1H), 8,12 (дд, *J*=7,1, 1,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,85 (дд, *J*=8,3, 7,1 Гц, 1H), 7,75 (дд, *J*=8,3, 7,1 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J*=7,1, 1,3 Гц, 1H), 5,90-5,75 (м, 1H), 5,45-5,30 (м, 2H), 4,00-4,50 (м, 11H), 2,85 (с, 6H), 2,50 (с, 1H), 2,20-2,15 (м, 4H), 1,70 (с, 3H).

**Пример 17b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=660,3; получено: 660,3.

**Пример 18a** и **18b.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

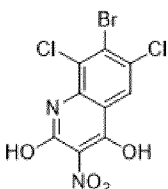


*Стадия 1. 7-бром-6,8-дихлор-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион*



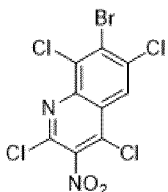
NCS (5,6 г, 41,9 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-бром-3-хлорбензойной кислоты (10,0 г, 39,9 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 70°C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры перед добавлением трифосгена (4,7 г, 15,96 ммоль), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения добавляли лед и смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердый осадок собирали с помощью фильтрации и промывали ледяной водой с получением требуемого продукта.

*Стадия 2. 7-бром-6,8-дихлор-3-нитрохинолин-2,4-диол*



DIPEA (3,49 мл, 19,97 ммоль) добавляли к раствору этил-2-нитроацетата (2,66 г, 19,97 ммоль) в толуоле (40,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 мин добавляли 7-бром-6,8-дихлор-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2,4(1H)-дион (3,1 г, 10,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали ледяной водой, затем твердые вещества собирали с помощью фильтрации и промывали небольшим количеством этилацетата с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,05 г, 30%). ЖХМС рассчитано для  $C_9H_4BrCl_2N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=352,9; получено 353,0.

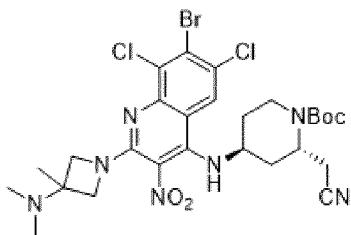
*Стадия 3. 7-бром-2,4,6,8-тетрахлор-3-нитрохинолин*



DIPEA (0,98 мл, 5,6 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-6,8-дихлор-3-нитрохинолин-

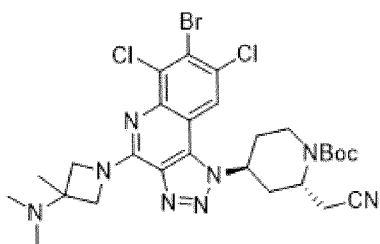
2,4-диола (1,0 г, 2,82 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (6,0 мл, 64,4 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Концентрированный остаток повторно растворяли в этилацетате, затем промывали  $\text{NaHCO}_3$  (водн.). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 4. трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6,8-дихлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору 7-бром-2,4,6,8-тетрахлор-3-нитрохинолина (1 г, 2,56 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли DIPEA (1,8 мл, 10,24 ммоль) и **промежуточное соединение 7** (730 мг, 3,0 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь, затем добавляли N, N,3-триметилазетидин-3-амин (350 мг, 3,0 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. до завершения реакции. Реакционную смесь разводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BrCl}_2\text{N}_7\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=670,1$ ; получено 670,1.

*Стадия 5. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*

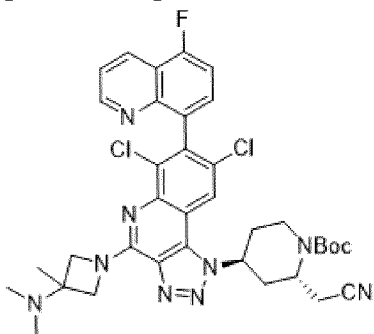


Взвесью *трет-бутил(2S,4S)-4-((7-бром-6,8-дихлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-3-нитрохинолин-4-ил)амино)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата* (1,7 г, 2,56 ммоль) в  $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1:1) (30 мл), железа (1,43 г, 25,6 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1,37 г, 25,6 ммоль) нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь разводили  $\text{MeOH}$  и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме, остаток подщелачивали  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель удаляли в вакууме.

Концентрированный остаток повторно растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и добавляли нитрит натрия (176 мг, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

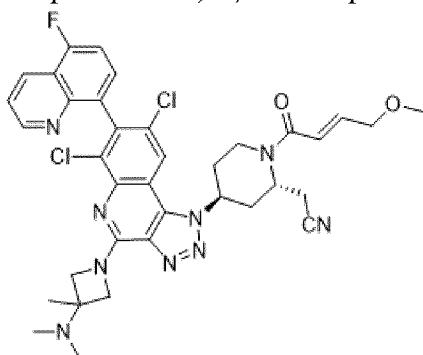
комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения растворитель удаляли в вакууме, остаток подщелачивали  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали досуха и очищали на силикагеле с получением требуемого продукта (1,0 г, 60%). ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{BrCl}_2\text{N}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=651,1$ ; получено 651,0.

*Стадия 6. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



К раствору *трет*-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 1,0 ммоль) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$ =4:1 (10 мл) добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (850 мг, 4 ммоль), (5-фторхинолин-8-ил)бороновую кислоту (286 мг, 1,5 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (80 мг, 0,07 ммоль), реакционную смесь нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение 1,5 часа. После завершения реакцию смесь разводили водой и экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали досуха и очищали на силикагеле с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров (550 мг, 76%). ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{FN}_9\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=718,3$ ; получено 718,2.

*Стадия 7. 2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



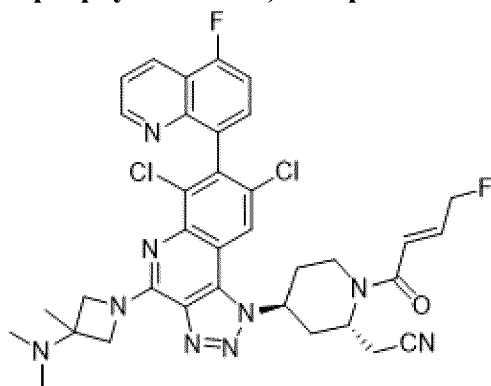
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадия 4**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-

c]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. Продукт очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,15% NH<sub>4</sub>OH, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемых продуктов.

**Пример 18а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=716,2; получено 716,2.

**Пример 18б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=716,2; получено 716,2.

**Пример 19а и 19б.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

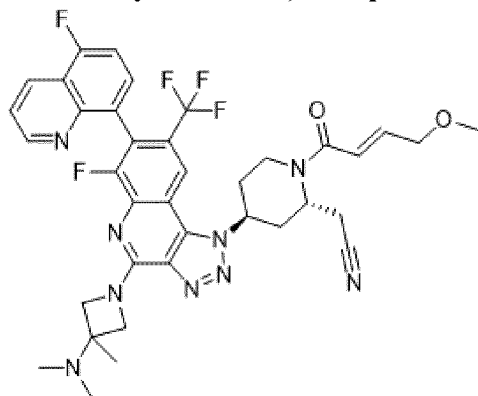


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 2**, с заменой *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *tert*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

**Пример 19а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=704,2; получено 704,2.

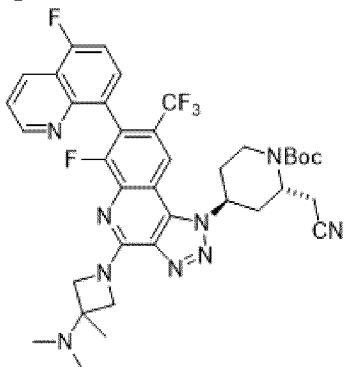
**Пример 19б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=704,2; получено 704,2.

**Пример 20.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 1а** и **примере 1б**, **стадия 2** для **примера 1а**, с заменой (*E*)-4-фторбут-2-еновой кислоты на (*E*)-4-метоксибут-2-еновую кислоту.

*Стадия 1.* *трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Реакционный флакон заполняли **промежуточным соединением 3** (1,3 г, 1,9 ммоль), XPhos Pd G2 (76 мг, 0,097 ммоль), (5-фторхинолин-8-ил)бороновой кислотой (408 мг, 2,1 ммоль),  $K_3PO_4$  (1,24 г, 5,83 ммоль) и диоксаном (5 мл) и  $H_2O$  (1 мл). Смесь обрызгивали  $N_2$  в течение 5 мин, затем нагревали при  $90^\circ C$  в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили EtOAc (20 мл) и промывали водн.  $NH_4Cl$  (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный продукт сначала очищали на силикагеле (20 г, 50-100% EtOAc в  $CH_2Cl_2$ ), затем дополнительно очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,15%  $NH_4OH$ , при скорости потока 60 мл/мин) для разделения диастереомеров (белый аморфный порошок, общий выход 21%).

**Диастереомер 1.** Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=736,3$ ; получено 736,2.

**Диастереомер 2.** Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_5N_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=736,3$ ; получено 736,2.

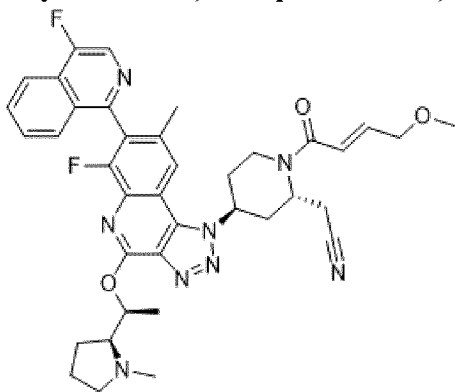
*Стадия 2.* *2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*

Реакционный флакон заполняли *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом (**диастереомер 1**, 300 мг, 0,41 ммоль) из *стадии 1*, добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 мин летучие вещества удаляли. Остаток повторно растворяли в ацетонитриле (4 мл) и охлаждали до  $0^\circ C$ . К реакционной смеси добавляли DIPEA (0,21 мл), а затем (*E*)-4-метоксибут-2-еновую кислоту (71 мг, 0,61 ммоль) и раствор пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc, 0,50 мл, 0,82 ммоль).

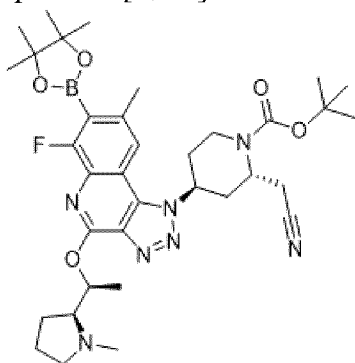


После перемешивания при 0°C в течение 10 мин реакцию гасили водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл), промывали солевым раствором и концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением **примера 20 (один диастереомер)** в виде соли TFA в форме белого аморфного порошка. ЖХМС рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>F<sub>5</sub>N<sub>9</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=734,3; получено 734,4. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 8,87 (дд, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,62 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,82 (дд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,5, 4,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=9,7, 8,0 Гц, 1H), 6,81-6,72 (м, 2H), 5,93 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 4,96 (м, 2H), 4,76-4,32 (м, 2H), 4,11 (д, J=3,1 Гц, 2H), 3,67-3,34 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,19 (тд, J=16,6, 10,1 Гц, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,49-2,43 (м, 2H), 2,33 (с, 1H), 2,21 (д, J=15,7 Гц, 1H), 1,71 (с, 3H).

**Пример 21. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**



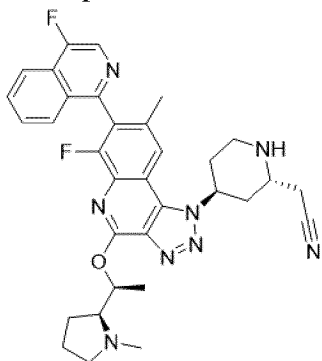
*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Реакционный флакон заполняли трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (315 мг, 0,5 ммоль), бис(пинаколато)дибором (165 мг, 0,65 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 мг, 0,05 ммоль), ацетатом калия (147 мг, 1,5 ммоль) и диоксаном (5 мл). Смесь обрызгивали N<sub>2</sub> в течение 5 мин, затем нагревали при 80°C в

течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили DCM (100 мл) и промывали водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



Реакционный флакон заполняли неочищенным трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилатом из последней стадии 1, 1-хлор-4-фторизохинолином (118 мг, 0,65 ммоль),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (58 мг, 0,05 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (318 мг, 1,5 ммоль), диоксаном (4 мл) и водой (1 мл). Смесь нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили этилацетатом (100 мл) и промывали водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, затем концентрировали.

Неочищенный продукт растворяли в 5 мл раствора DCM/TFA (1:1). После завершения реакцию смесь концентрировали. Неочищенный продукт повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров, ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=597,3$ ; получено 597,3.

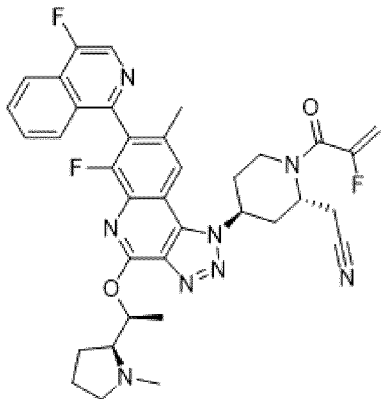
*Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*

Реакционный флакон заполняли 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрилом (30 мг, 0,05 ммоль), DIPEA (0,087 мл, 0,5 ммоль), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислотой (12 мг, 0,1 ммоль), 1 мл MeCN и раствором пропилфосфонового ангидрида (50% в EtOAc, 0,06 мл, 0,1 ммоль). После перемешивания при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин реакцию смесь разводили в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом

ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров.

**Пример 21.** ЖХМС рассчитано для  $C_{38}H_{41}F_2N_8O_3$   $(M+H)^+$   $m/z=695,3$ ; получено 695,3.

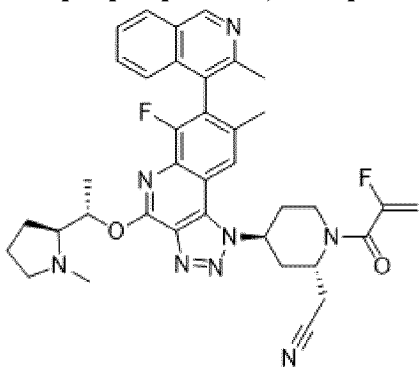
**Пример 22.** 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



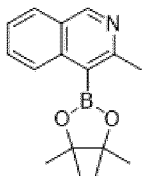
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 21**, с заменой (*E*)-4-метоксибут-2-еновой кислоты на 2-фторакиловую кислоту.

**Пример 22.** ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2$   $(M+H)^+$   $m/z=669,3$ ; получено 669,3.

**Пример 23а и пример 23б.** 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



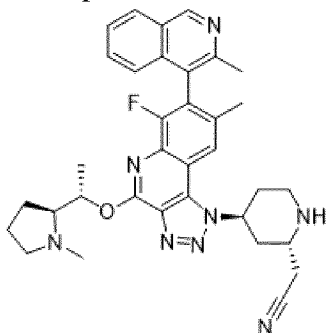
*Стадия 1.* 3-метил-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин



Смесь 4-бром-3-метилизохинолина (1,110 г, 5,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,285 г, 9,00 ммоль), ацетата калия (1,472 г, 15,00 ммоль) и  $PdCl_2(dppf)$  (0,366 г, 0,500 ммоль) в диоксане (20,0 мл) перемешивали при 105°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли и продукт очищали на колонке, элюируя гексаном/EtOAc (макс.

EtOAc 80%). ЖХМС рассчитано для  $C_{16}H_{21}BNO_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=270,1; получено 270,1.

*Стадия 2.* 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохиолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хиолин-1-ил)типеридин-2-ил)ацетонитрил



Смесь трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хиолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (45,0 мг, 0,071 ммоль), 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохиолина (28,8 мг, 0,107 ммоль), фосфата калия (45,4 мг, 0,214 ммоль) и аддукта метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-метиламино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) и дихлорметана (SPhos Pd G4) (5,68 мг, 7,14 мкмоль) в диоксане (2 мл)/воде (0,4 мл) вакуумировали, а затем повторно дважды заполняли N<sub>2</sub> и затем реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 4 ч. Смесь разводили MeCN, а затем очищали с помощью преп.-ВЭЖХ при pH=10. Растворитель удаляли и остаток растворяли в MeCN (1,0 мл), а затем добавляли TFA (1,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 40 мин. Растворитель удаляли и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{38}FN_8O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=593,3; получено 593,4.

*Стадия 3.* 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохиолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хиолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)типеридин-2-ил)ацетонитрил

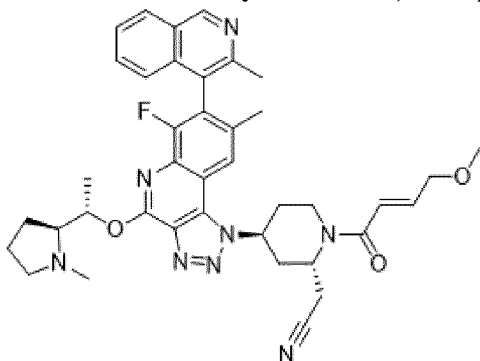
Триэтиламин (5,64 мкл, 0,040 ммоль) добавляли к раствору 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохиолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хиолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила (4,0 мг, 6,75 мкмоль), 2-фторакриловой кислоты (1,215 мг, 0,013 ммоль) и циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (ТЗР 50% в EtOAc) (4,02 мкл, 0,013 ммоль) в этилацетате (0,8 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли и неочищенный продукт повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли TFA.

**Пример 23а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_2N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=665,3; получено 665,4.

**Пример 23б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{39}F_2N_8O_2$  (M+H)<sup>+</sup>

$m/z=665,3$ ; получено 665,4.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,46 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 5,94 (м, 1H), 5,64 (м, 1H), 5,28-5,37 (м, 2H), 3,96 (к, 1H), 3,63 (м, 3H), 3,54 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,51(м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,34 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,59 (д, 3H).

**Пример 24а и пример 24b. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

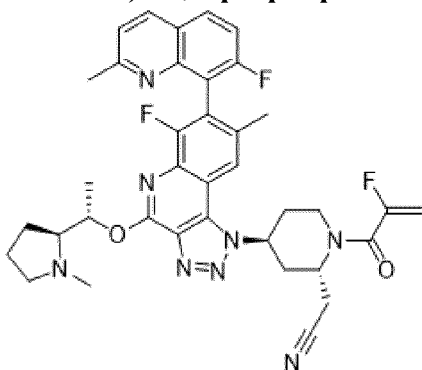


Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а и примере 23b**, стадия 3 с заменой 2-фторакриловой кислоты на (E)-4-метоксибут-2-еновую кислоту.

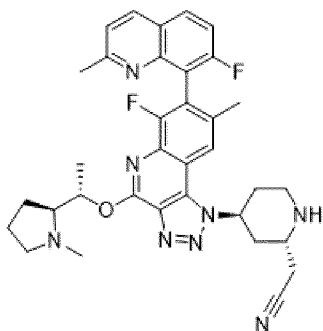
**Пример 24а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{FN}_8\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z=691,3$ ; получено 691,5.

**Пример 24b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{FN}_8\text{O}_3$  (M+H)<sup>+</sup>  $m/z=691,3$ ; получено 691,5.

**Пример 25а и пример 25b. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**



**Стадия 1.** 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а** и **примере 23б**, **стадия 2**, с заменой 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолина на (7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{37}F_2N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=611,3$ ; получено 611,4.

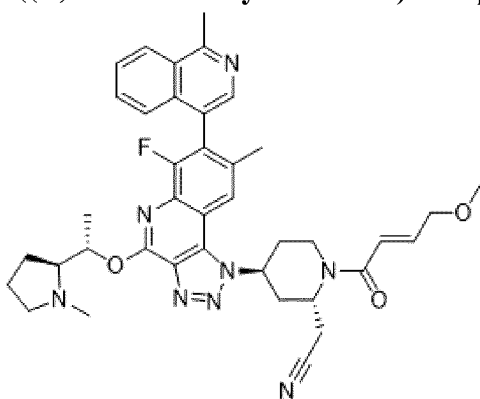
*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*

Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а** и **примере 23б**, **стадия 3**, с заменой 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила на 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил.

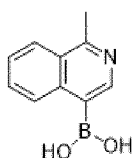
**Пример 25а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{38}F_3N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=683,3$ ; получено 683,4.

**Пример 25б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{37}H_{38}F_3N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=683,3$ ; получено 683,4.

**Пример 26а и пример 26б. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

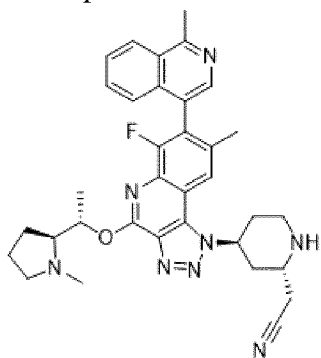


*Стадия 1. (1-метилизохинолин-4-ил)бороновая кислота*



Смесь 4-бром-1-метилизохинолина (0,222 г, 1,0 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,457 г, 1,800 ммоль), ацетата калия (0,294 г, 3,00 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,073 г, 0,100 ммоль) в диоксане (5,0 мл) перемешивали при 105°C в течение 4 ч. Продукт очищали с помощью преп.-ВЭЖХ при pH=2 (TFA). ЖХМС рассчитано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BNO<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=188,1; получено 188,1.

*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а** и **примере 23б**, **стадия 2**, с заменой 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолина на (1-метилизохинолин-4-ил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>8</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=593,3; получено 593,4.

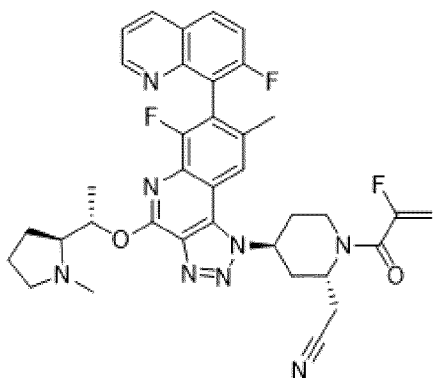
*Стадия 3. 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*

Триэтиламин (5,64 мкл, 0,040 ммоль) добавляли к раствору 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила (4,0 мг, 6,75 мкмоль), (E)-4-метоксибут-2-еновой кислоты (1,567 мг, 0,013 ммоль) и циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (ТЗР 50% в EtOAc) (4,02 мкл, 0,013 ммоль) в этилацетате (0,8 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель удаляли и неочищенный продукт повторно растворяли в ацетонитриле и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением продукта в виде соли TFA.

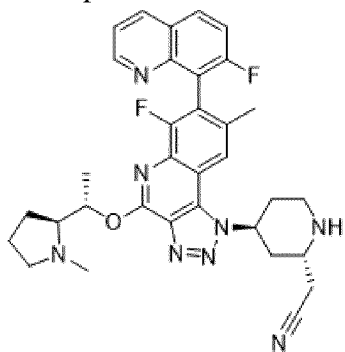
**Пример 26а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=691,4; получено 691,5.

**Пример 26б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для C<sub>39</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=691,4; получено 691,5.

**Пример 27а** и **пример 27б.** 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фторхинолин-8-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



*Стадия 1.* 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(7-фторхиолин-8-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а** и **примере 23б**, **стадия 2**, с заменой 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолина на (7-фторхиолин-8-ил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для  $C_{33}H_{35}F_2N_8O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=597,3$ ; получено 597,4.

*Стадия 2.* 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(7-фторхиолин-8-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

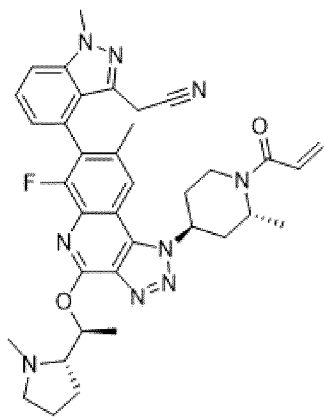
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а** и **примере 23б**, **стадия 3**, с заменой 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохиолин-4-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила на 2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(7-фторхиолин-8-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил.

**Пример 27а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=669,3$ ; получено 669,4.

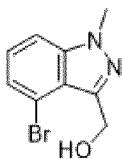
**Пример 27б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{36}F_3N_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=669,3$ ; получено 669,4.

**Пример 28а** и **пример 28б.** 2-(4-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-7-ил)-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)ацетонитрил



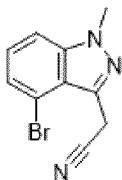


*Стадия 1. (4-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанол*



Смесь метил-4-бром-1H-индазол-3-карбоксилата (1,2 г, 4,70 ммоль) и йодметана (1,07 г, 7,5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,34 г, 8,47 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут и нагревали до комнатной температуры, после чего оставляли перемешиваться на всю ночь. После завершения реакцию смесь гасили водн. NH<sub>4</sub>Cl (5 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3), сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Последующую неочищенную смесь растворяли в THF (20 мл) и охлаждали до -78°C, после чего медленно добавляли LiAlH<sub>4</sub> (11,7 мл, 11,7 ммоль, 1 М в THF) с помощью шприца. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали дополнительно 15 минут, после чего медленно добавляли водн NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3), сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитано для C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup> m/z=241,0; получено 241,0.

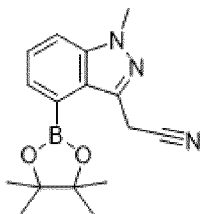
*Стадия 2. 2-(4-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)ацетонитрил*



К (4-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанолу (0,67 г, 2,77 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), охлажденному при -78°C, медленно добавляли PBr<sub>3</sub> (0,39 мл, 4,16 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при этой же температуре в течение 1 часа, после чего реакцию смесь осторожно гасили водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3), сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. К неочищенной смеси добавляли ДМСО (8 мл), а затем NaCN (0,41 г, 8,32 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в

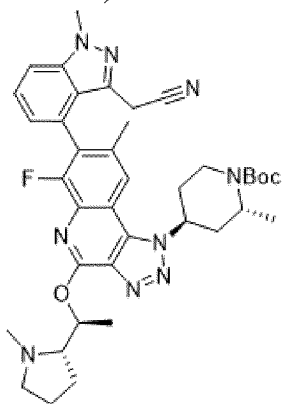
течение 3 часов и снова охлаждали до комнатной температуры после завершения. В реакционный флакон добавляли воду (20 мл) и выпадал требуемый продукт. Требуемый продукт затем собирали фильтрацией, промывали водой и сушили на воздухе в течение 4 часов. ЖХМС рассчитано для  $C_{10}H_9BrN_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=250,0$ ; получено 250,0.

*Стадия 3. 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)ацетонитрил*



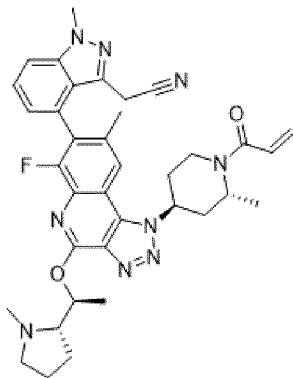
2-(4-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)ацетонитрил (0,12 г, 0,48 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,18 г, 0,72 ммоль), ацетат калия (0,15 г, 1,54 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,024 г, 0,033 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 95°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли и продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя гексаном/EtOAc (макс. EtOAc 50%). ЖХМС рассчитано для  $C_{16}H_{21}BN_3O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=298,2$ ; получено 298,2.

*Стадия 4. трет-бутил(2R,4S)-4-(7-(3-(цианометил)-1-метил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат*



К раствору *трет*-бутил(2R,4S)-4-(7-бром-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,066 ммоль) из **примера 14а** и **примера 14b**, **стадия 3**, в диоксане/H<sub>2</sub>O=4:1 (2 мл) добавляли K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (49 мг, 0,23 ммоль), 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-ил)ацетонитрил (29 мг, 0,099 ммоль) и SPhosPdG<sub>4</sub> (7,9 мг, 0,01 ммоль), реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1,5 часа. После завершения реакционную смесь разводили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 мл x 3), сушили с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали на силикагеле, элюируя CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (макс. MeOH 10%) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров (20 мг, 44%). ЖХМС рассчитано для  $C_{38}H_{47}FN_9O_3$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=696,4$ ; получено 696,4.

**Стадия 5.** 2-(4-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)ацетонитрил

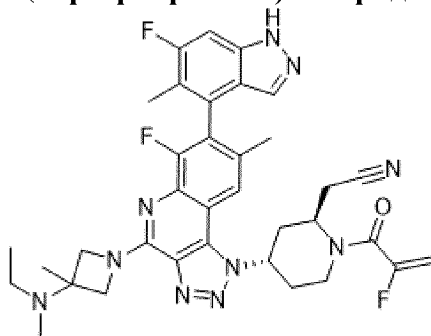


Это соединение получали согласно **примеру 14а** и **примеру 14б**, **стадия 5**, с заменой *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(3-(цианометил)-1-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. Смесь очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта.

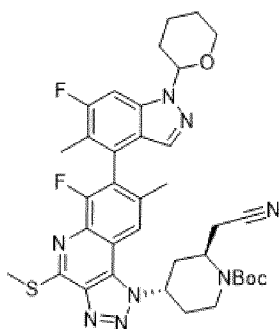
**Пример 28а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{41}FN_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=650,3$  ; получено 650,3.

**Пример 28б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{41}FN_9O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=650,3$  ; получено 650,3.

**Пример 29.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

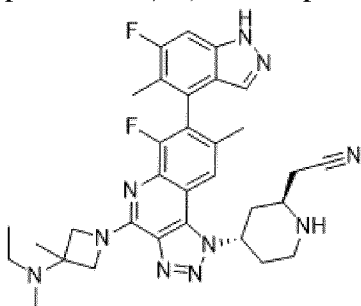


**Стадия 1.** *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-тиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь **промежуточного соединения 8** (2 г, 3,64 ммоль), 6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (1,967 г, 5,46 ммоль), трикалийфосфата (3,86 г, 18,20 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (0,421 г, 0,364 ммоль) в диоксане (25 мл)/воде (12 мл) вакуумировали и повторно заполняли дважды  $\text{N}_2$  и затем реакционную смесь перемешивали при  $102^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разводили  $\text{AcOEt}$  и водой, разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  и объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-40%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$   $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z=703,3$ ; получено 703,3.

*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



*тСРВА* (77% влажный) (0,842 г, 3,76 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,4 г, 3,41 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , а затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , разводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенной смеси *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-8-метил-4-(метилсульфинил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и соответствующего сульфонильного соединения, что получали, и неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-8-метил-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (и соответствующее сульфонильное соединение, 2,4 г, 3,34 ммоль) и *N*-этил-*N*,3-диметилазетидин-3-амин (0,428 г, 3,34 ммоль) объединяли и добавляли ацетонитрил (33,4 мл). К суспензии добавляли DIPEA (1,166 мл, 6,68 ммоль), а затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества.

*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат растворяли в 10 мл TFA, нагревали до 60°C и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Затем охлаждали до комнатной температуры и разводили ацетонитрилом, фильтровали и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) для разделения диастереомеров (белый аморфный порошок, общий выход 53%).

**Диастереомер 1.** Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{32}H_{37}F_2N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=599,3; получено 599,3.

**Диастереомер 2.** Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{32}H_{37}F_2N_{10}$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=599,3; получено 599,3.

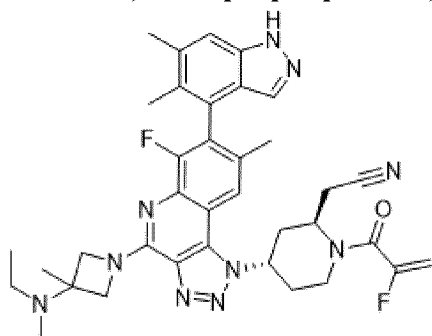
*Стадия 3.* 2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила бис(2,2,2-трифторацетат) (**диастереомер 2**, 395 мг, 0,477 ммоль) объединяли с 2-фторакриловой кислотой (134 мг, 1,488 ммоль), затем добавляли ацетонитрил (10 мл), а затем DIPEA (780 мкл, 4,46 ммоль) и ТЗР (877 мкл, 50% в AcOEt, 1,488 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь смесь разводили TFA, фильтровали и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением **примера 29 (один диастереомер)** в виде соли TFA в форме белого аморфного порошка.

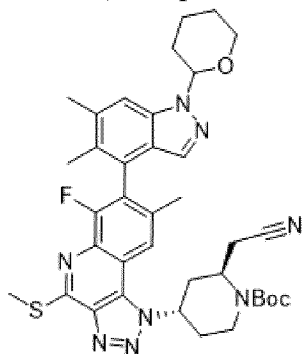
**Пример 29.** ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{38}F_3N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=671,3; получено 671,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 13,28 (с, шир., 1*H*), 10,16 (с, шир., 1*H*), 8,12 (с, 1*H*), 7,47-7,44 (м, 2*H*), 5,86 (тд, *J*=11,4, 5,5 Гц, 1*H*), 5,45-5,38 (м, 2*H*), 5,16 (м, 1*H*), 4,77-4,73 (м, 2*H*), 4,50-4,36 (м, 4*H*), 3,66-3,44 (м, 2*H*), 3,36 (м, 2*H*), 3,11 (м, 1*H*), 2,81 (с, 3*H*), 2,49-2,45 (м, 2*H*), 2,17 (с, 3*H*), 2,03 (с, 3*H*), 1,71 (с, 3*H*), 1,27 (т, *J*=7,3 Гц, 3*H*).

**Пример 30.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-

**c]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил**

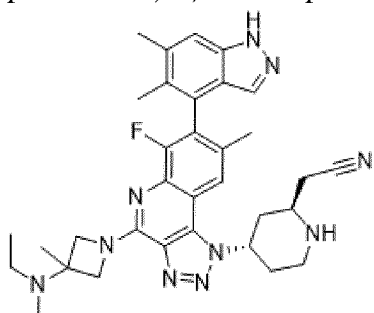


*Стадия 1. трет-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Смесь **промежуточного соединения 8** (2 г, 3,64 ммоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (1,945 г, 5,46 ммоль), трикалийфосфата (3,86 г, 18,20 ммоль) и Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,421 г, 0,364 ммоль) в диоксане (25 мл)/воде (12 мл) вакуумировали и повторно заполняли дважды N<sub>2</sub> и затем реакционную смесь перемешивали при 102°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разводили AcOEt и водой, разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (10-40% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z=699,3; получено 699,3.

*Стадия 2. 2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил*



*m*CPBA (0,962 г, 77% влажный, 4,29 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2 г, 2,86 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, разводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением неочищенной смеси *трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и соответствующего сульфонильного соединения, что получали, и неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-(метилсульфинил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (и соответствующее сульфонильное соединение, 1,5 г, 2,098 ммоль), *N*-этил-*N*,3-диметилазетидин-3-амин (0,323 г, 2,52 ммоль) объединяли и добавляли ацетонитрил (20 мл). К суспензии добавляли DIPEA (1,832 мл, 10,49 ммоль), а затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества.

*трет*-бутил(2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-4-(7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат, полученный выше, растворяли в 10 мл TFA, нагревали до 60°C и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Затем охлаждали до комнатной температуры и разводили ацетонитрилом, фильтровали и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) для разделения диастереомеров (белый аморфный порошок, общий выход 51%).

**Диастереомер 1.** Пик 1. ЖХМС рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=595,3; получено 595,3.

**Диастереомер 2.** Пик 2. ЖХМС рассчитано для C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>10</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=595,3; получено 595,3.

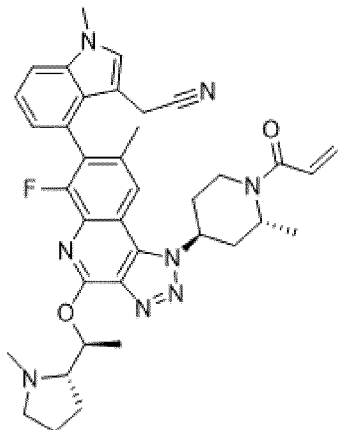
*Стадия 3.* 2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил бис(2,2,2-трифторацетат) (**диастереомер 2**, 400 мг, 0,486 ммоль) и 2-фторакриловую кислоту (88 мг, 0,972 ммоль) объединяли, затем добавляли ацетонитрил

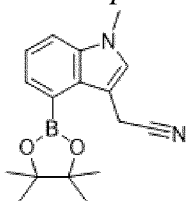
(10 мл), а затем DIPEA (849 мкл, 4,86 ммоль) и ТЗР (573 мкл, 50% в AcOEt, 0,972 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь смесь разводили TFA, фильтровали и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением **примера 30 (один диастереомер)** в виде соли TFA в форме белого аморфного порошка.

**Пример 30.** ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{41}F_2N_{10}O$   $(M+H)^+$   $m/z=667,3$ ; получено 667,3.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, ДМСО)  $\delta$  13,02 (с, шир., 1H), 10,18 (с, шир., 1H), 8,10 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 5,86 (тд,  $J=11,4, 5,5$  Гц, 1H), 5,41 (дд,  $J=18,2, 4,4$  Гц, 1H), 5,38-4,62 (м, 9H), 3,73-3,56 (м, 2H), 3,36 (дд,  $J=16,9, 6,8$  Гц, 1H), 3,07 (тд,  $J=14,0, 5,2$  Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,27 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

**Пример 31а и пример 31b.** 2-(4-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрил



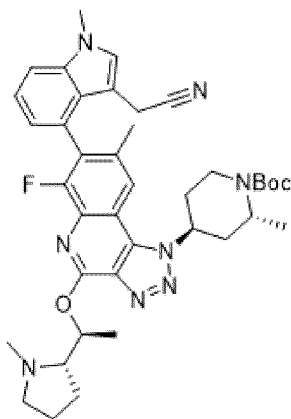
*Стадия 1.* 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-3-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно **примеру 28а** и **примеру 28b**, **стадия 3**, с заменой 2-(4-бром-1-метил-1H-индазол-3-ил)ацетонитрила на 2-(4-бром-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрил. Смесь очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя гексаном/EtOAc (макс. EtOAc 50%). ЖХМС рассчитано для  $C_{17}H_{22}BN_2O_2$   $(M+H)^+$   $m/z=297,2$ ; получено 297,2.

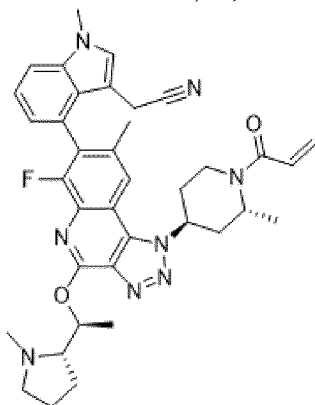
*Стадия 2.* трет-бутил(2R,4S)-4-(7-(3-(цианометил)-1-метил-1H-индол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат





Это соединение получали согласно **примеру 28а** и **примеру 28b**, **стадия 4**, с заменой 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индазол-3-ил)ацетонитрила на 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-индол-3-ил)ацетонитрил. Неочищенную смесь очищали на силикагеле, элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (макс. MeOH 10%) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{FN}_8\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=695,4$ ; получено 695,4.

**Стадия 3.** 2-(4-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)ацетонитрил



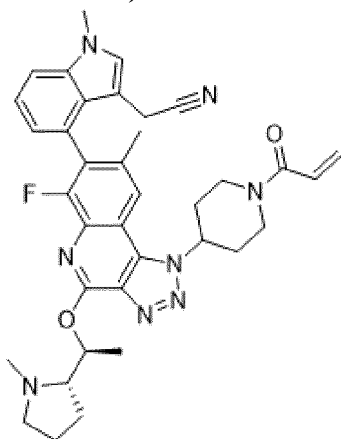
Это соединение получали согласно **примеру 14а** и **примеру 14b**, **стадия 5**, с заменой *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(3-(цианометил)-1-метил-1*H*-индол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат. Смесь очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта.

**Пример 31а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{FN}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=649,3$ ; получено 649,3.

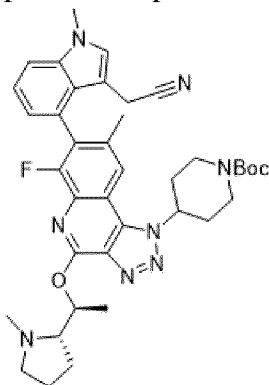
**Пример 31b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{FN}_8\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>  $m/z=649,3$ ; получено 649,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,17 (с, 1H), 7,62 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H),

7,48 (с, 1H), 7,37 (дд,  $J=8,3, 7,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 6,96-6,84 (м, 1H), 6,16 (дд,  $J=16,6, 2,4$  Гц, 1H), 5,95-5,85 (м, 1H), 5,73 (дд,  $J=10,5, 2,4$  Гц, 1H), 5,57 (дк,  $J=12,4, 6,2$  Гц, 1H), 4,73-4,62 (м, 1H), 4,31-4,20 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,65-3,54 (м, 2H), 3,20-3,07 (м, 6H), 2,51-2,45 (м, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,15-1,90 (м, 4H), 1,57-1,43 (м, 6H).

**Пример 32а и пример 32в. 2-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрил**

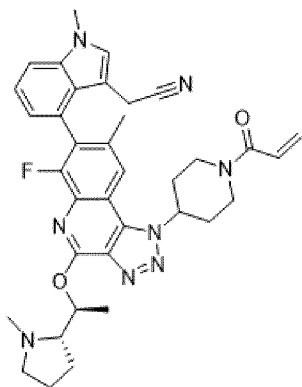


*Стадия 1. трет-бутил-4-(7-(3-(цианометил)-1-метил-1H-индол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно **примеру 11а и примеру 11в, стадия 4**, с заменой 8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-нафтонитрила на 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-3-ил)ацетонитрил из **примера 31а и примера 31в, стадия 1**. Неочищенную смесь очищали на силикагеле, элюируя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (макс. MeOH 10%) с получением требуемого продукта в виде смеси диастереомеров. ЖХМС рассчитано для  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{FN}_8\text{O}_3$   $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z=681,4$ ; получено 681,4.

*Стадия 2. 2-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокс)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрил*

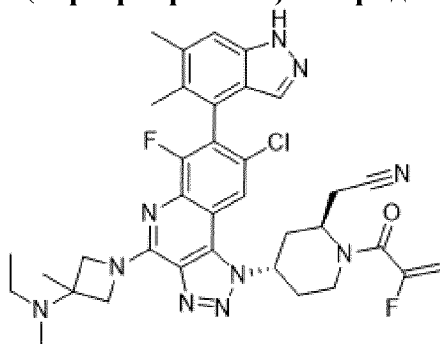


Это соединение получали согласно **примеру 14а** и **примеру 14b**, **стадия 5**, с заменой *tert*-бутил(2*R*,4*S*)-4-(7-(8-цианофталин-1-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата на *tert*-бутил-4-(7-(3-(цианометил)-1-метил-1*H*-индол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. Смесь очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта.

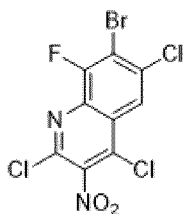
**Пример 32а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{40}FN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=635,3$ ; получено 635,3.

**Пример 32b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{40}FN_8O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z=635,3$ ; получено 635,3. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,26(с, 1H), 7,61 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,00 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 6,93 (дд,  $J=16,7, 104$  Гц, 1H), 6,18 (дд,  $J=16,7, 2,5$  Гц, 1H), 5,79-5,70 (м, 2H), 5,59-5,50 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,70-3,11 (м, 10H), 2,51-2,18 (м, 8H), 1,58 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H).

**Пример 33а и 33b.** 2-((2*S*,4*S*)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

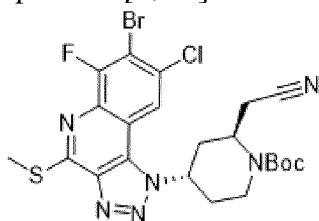


*Стадия 1.* 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фтор-3-нитрохинолин



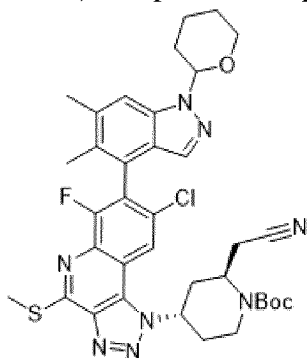
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 1**, с заменой NIS на NCS на стадии 1. ЖХМС рассчитано для  $C_9H_2BrCl_3FN_2O_2$   $(M+H)^+$   $m/z=372,8$ ; получено 372,8.

*Стадия 2. трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **промежуточном соединении 8, стадия 1**, с заменой 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-йодо-3-нитрохинолина на 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фтор-3-нитрохинолин. ЖХМС рассчитано для  $C_{22}H_{24}BrClFN_6O_2S$   $(M+H)^+$   $m/z=569,1$ ; получено 569,1.

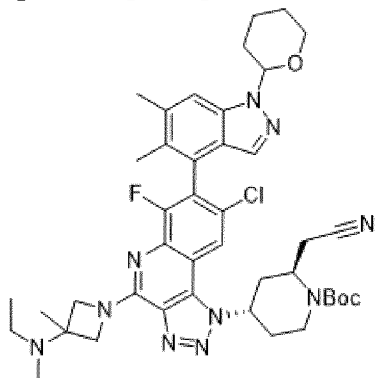
*Стадия 3. трет-бутил (2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



Смесь *трет-бутил(2S,4S)-4-(7-бром-8-хлор-6-фтор-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата* (1 г, 1,755 ммоль), 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (0,938 г, 2,63 ммоль), трикалийфосфата (1,862 г, 8,77 ммоль) и  $Pd(Ph_3P)_4$  (0,203 г, 0,175 ммоль) в диоксане (11,70 мл)/воде (5,85 мл) вакуумировали и повторно заполняли дважды  $N_2$ , а затем реакционную смесь перемешивали при  $102^\circ C$  в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разводили  $AcOEt$  и водой, разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью  $EtOAc$  и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью

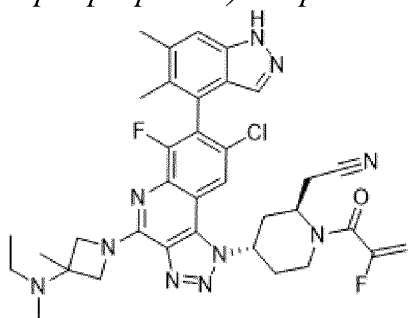
колоночной хроматографии (10-40% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>36</sub>H<sub>41</sub>ClFN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> m/z=719,3; получено 719,3.

*Стадия 4. трет-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат*



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 6, стадии 2-3**, с заменой *трет*-бутил(2S,4S)-2-(цианометил)-4-(7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата на *трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-4-(метилтио)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат на стадии 2 и с заменой *N, N,3*-триметилазетидин-3-амин на *N*-этил-*N,3*-диметилазетидин-3-амин на стадии 3. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20-80% EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>ClFN<sub>10</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> m/z=799,4; получено 799,4.

*Стадия 5. 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил*



*трет*-бутил(2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-2-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилат (427 мг, 0,534 ммоль) растворяли в TFA (5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 10 мин, затем растворитель удаляли.

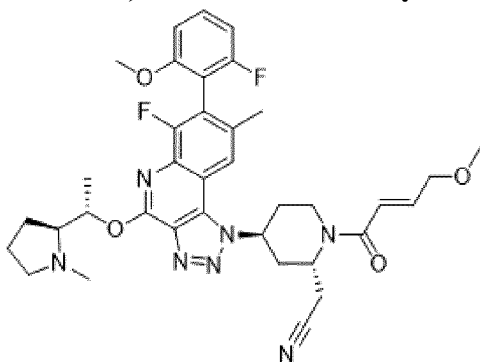
Остаток объединяли с 2-фторакриловой кислотой (144 мг, 1,601 ммоль), затем

добавляли ацетонитрил (10 мл), а затем DIPEA (0,93 мл, 5,34 ммоль) и ТЗР (0,94 мл, 50% в AcOEt, 1,601 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь смесь разводили TFA, фильтровали и очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемых продуктов в виде соли TFA.

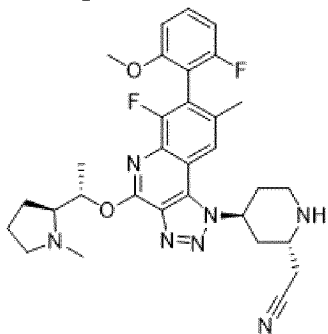
**Пример 33а.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{38}ClF_2N_{10}O$   $(M+H)^+$   $m/z=687,3$ ; получено 687,3.

**Пример 33б.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{35}H_{38}ClF_2N_{10}O$   $(M+H)^+$   $m/z=687,3$ ; получено 687,3.

**Пример 34а и пример 34б.** 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



*Стадия 1.* 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 23а** и **примере 23б**, **стадия 2**, с заменой 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолина на (2-фтор-6-метоксифенил)бороновую кислоту. ЖХМС рассчитано для  $C_{31}H_{36}F_2N_7O_2$   $(M+H)^+$   $m/z=576,3$ ; получено 576,4.

*Стадия 2.* 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил

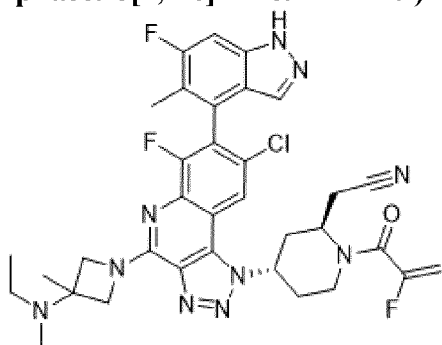
Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 26а** и **примере 26б**, **стадия 3**, с заменой 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-

ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила на 2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил.

**Пример 34a.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{42}F_2N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=674,3; получено 674,3.

**Пример 34b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{36}H_{42}F_2N_7O_4$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=674,3; получено 674,3.

**Пример 35a и 35b.** 2-((2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторацрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил



Это соединение получали согласно процедуре, описанной в **примере 33**, с заменой 5,6-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола на 6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол на стадии 3.

**Пример 35a.** Диастереомер 1. Пик 1. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{35}ClF_3N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=691,3; получено 691,3.

**Пример 35b.** Диастереомер 2. Пик 2. ЖХМС рассчитано для  $C_{34}H_{35}ClF_3N_{10}O$  (M+H)<sup>+</sup> m/z=691,3; получено 691,3.

#### **Пример А. Анализ обмена GDP-GTP.**

Эффективность ингибитора приведенных в качестве примера соединений определяли с помощью анализа обмена гуанин-нуклеотидов на основе флуоресценции, при котором измеряли обмен *bodypy*-GDP (флуоресцентно меченного GDP) для GppNHp (негидролизующий аналог GTP) для создания активного состояния KRAS в присутствии SOS1 (фактора обмена гуанин-нуклеотидов). Ингибиторы серийно разводили в ДМСО и объем 0,1 мкл переносили в лунки черного 384-луночного планшета малого объема. В планшет добавляли объем 5 мкл/лунка KRAS G12C с загруженным *bodypy*, разбавленный до 5 нМ в буфере для анализа (25 мМ Hepes pH 7,5, 50 мМ NaCl, 10 мМ MgCl<sub>2</sub> и 0,01% Brij-35) и предварительно инкубировали с ингибитором в течение 2 часов при температуре окружающей среды. В планшет включали соответствующие контроли (фермент без ингибитора или с ингибитором G12C (AMG-510)). Обмен начинали добавлением объема 5 мкл/лунка, содержащего 1 мМ GppNHp и 300 нМ SOS1 в буфере для анализа. Реакционная концентрация KRAS G12C с загруженным *bodypy*, GppNHp и

SOS1 на 10 мкл/лунка составляла 2,5 нМ, 500 мкМ и 150 нМ, соответственно. Реакционные планшеты инкубировали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, время, необходимое для полного обмена GDP-GTP в отсутствие ингибитора. Для мутантов KRAS G12D и G12V использовали подобные анализы обмена гуанин-нуклеотидов с конечной концентрацией 2,5 нМ для белков KRAS с загруженным *body* и с 4 часами и 3 часами инкубации после добавления смеси GppNHp-SOS1 для G12D и G12V, соответственно. Циклический пептид, описанный как селективно связывающий мутант G12D (Sakamoto et al., BBRC 484.3 (2017), 605-611), или внутренние соединения с подтвержденным связыванием использовали в качестве положительных контролей в аналитических планшетах. Интенсивности флуоресценции измеряли на устройстве планшетный ридер PheraStar (BMG Labtech) с возбуждением при 485 нм и испусканием при 520 нм.

Для анализа данных использовали либо GraphPad prism, либо Genedata Screener SmartFit. Значения IC<sub>50</sub> получали путем подгонки данных к четырехпараметрическому логистическому уравнению, приводящему к сигмоидальной кривой «доза-ответ» с переменным коэффициентом Хилла.

Данные IC<sub>50</sub> анализа обмена KRAS\_G12C, данные IC<sub>50</sub> анализа KRAS\_G12C pERK, данные IC<sub>50</sub> анализа KRAS\_G12C WB pERK представлены в таблице 1 ниже. Символ «†» обозначает IC<sub>50</sub> ≤ 50 нМ, «††» обозначает IC<sub>50</sub> > 50 нМ, но ≤ 100 нМ; и «†††» обозначает IC<sub>50</sub>, который >100 нМ, но ≤ 1000 нМ, «††††» обозначает IC<sub>50</sub>, который >1 мкМ, но ≤ 5 мкМ; «†††††» обозначает IC<sub>50</sub>, который >5 мкМ «Н/Д» обозначает, что данные недоступны.

**Таблица 1**

Прим. №	G12C_обмен	G12C_pERK	G12C_WB_pERK
1a	†	†	†
1b	†	††	Н/Д
2a	†	†	†
2b	†	††	Н/Д
3a	†	†	†††
3b	†	†	Н/Д
4a	†	†	†
4b	†	†	Н/Д
5a	†	†	††
5b	†	††	Н/Д
6	†	†	†††
7	†	†	†
8	†	†	†



<b>9</b>	†	†	†
<b>10</b>	†	†	†
<b>11a</b>	†	†††	Н/Д
<b>11b</b>	†	†	†
<b>12</b>	†	†	†
<b>13</b>	†	†	†††
<b>14a</b>	††	Н/Д	Н/Д
<b>14b</b>	†	†	†
<b>15a</b>	†	†	††
<b>15b</b>	†††	Н/Д	Н/Д
<b>16a</b>	†	†††	Н/Д
<b>16b</b>	†	†	††
<b>17a</b>	†	†	††
<b>17b</b>	†††	Н/Д	Н/Д
<b>18a</b>	†	†	†††
<b>18b</b>	†	†††	Н/Д
<b>19a</b>	†	†	†
<b>19b</b>	†	†	Н/Д
<b>20</b>	†	†	†††
<b>21</b>	†	†	†
<b>22</b>	†	†	†
<b>23a</b>	††	Н/Д	Н/Д
<b>23b</b>	†	†	†
<b>24a</b>	†	††	Н/Д
<b>24b</b>	†	†	†
<b>25a</b>	†	†	††
<b>25b</b>	†	†	Н/Д
<b>26a</b>	†	†	††
<b>26b</b>	†	†	††
<b>27a</b>	†	†	††
<b>27b</b>	†	†	††
<b>28a</b>	†††	Н/Д	Н/Д
<b>28b</b>	†	†	††
<b>29</b>	†	†	†††

<b>30</b>	†	†	††
<b>31a</b>	†††	Н/Д	Н/Д
<b>31b</b>	†	†	††
<b>32a</b>	††	Н/Д	Н/Д
<b>32b</b>	†	†	†
<b>33a</b>	†	†	††
<b>33b</b>	†††	Н/Д	Н/Д
<b>34a</b>	†	†	Н/Д
<b>34b</b>	†	†	†
<b>35a</b>	†	†	††
<b>35b</b>	†††	Н/Д	Н/Д

#### **Пример В: Люминесцентный анализ жизнеспособности**

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), NCI-H358 (KRAS G12C; ATCC® CRL-5807), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAFII (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997), YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382), SW480 (KRAS G12V; ATCC® CRL-228) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Восемьсот клеток на лунку в среде RPMI 1640, дополненной 2% FBS, высевали в белые, с прозрачным дном 384-луночные планшеты для тканевых культур Costar, содержащие 50 нл точек испытуемых соединений (конечная концентрация составляет разведение 1:500, с конечной концентрацией в 0,2% ДМСО). Планшеты инкубировали в течение 3 дней при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. В конце анализа добавляли 25 мл/лунка реагента CellTiter-Glo (Promega). Люминесценцию считывали через 15 минут с помощью PHERAstar (BMG). Данные анализировали с помощью Genedata Screener с использованием SmartFit для определения значений IC<sub>50</sub>.

#### **Пример С: Клеточный анализ pERK HTRF**

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), NCI-H358 (KRAS G12C; ATCC® CRL-5807), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAFII (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997), YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382), SW480 (KRAS G12V; ATCC® CRL-228) и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) закупают у ATCC и поддерживали в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали по 5000 клеток в лунку (8 мкл) в 384-луночные белые планшеты Greiner малого объема, с плоским дном и обработанные тканевой культурой и инкубировали всю ночь при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. На следующее утро исходные растворы испытуемых соединений разводили в среде с 3х конечной концентрацией и 4 мкл добавляли к клеткам с конечной концентрацией 0,1% ДМСО. Клетки инкубировали с исследуемыми соединениями в течение 4 часов (G12C и G12V) или 2 часов (G12D) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. В каждую лунку добавляли по четыре мкл 4х буфера для лизиса с блокирующим реагентом (Cisbio) и планшеты осторожно вращали (300 об/мин) в течение 30 минут при комнатной температуре. Четыре мкл на лунку Cisbio

анти Phospho-ERK 1/2 d2 смешивали с анти Phospho-ERK 1/2 криплатом (1:1) и добавляли в каждую лунку, инкубировали всю ночь в темноте при комнатной температуре. Планшеты считывали на планшетном ридере Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Данные анализировали с помощью Genedata Screener с использованием SmartFit для определения значений IC<sub>50</sub>.

#### **Пример D: Анализ цельной крови на pERK1/2 HTRF**

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), HPAF-II (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997) и YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382) поддерживали в RPMI 1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Для анализа MIA PaCa-2 клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Corning №3596) по 25000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 2 дней при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> перед анализом. Для анализа HPAF-II и YAPC клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур по 50000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 1 дня перед анализом. Цельную кровь добавляли к 1 мл точек соединений (приготовленных в ДМСО) в 96-луночные планшеты и аккуратно перемешивали с помощью пипетки вверх-вниз так, чтобы концентрация соединения в крови составляла 1x от желаемой концентрации, в 0,5% ДМСО. Среду аспирировали из клеток и добавляли 50 мкл на лунку цельной крови с исследуемым соединением и инкубировали в течение 4 часов для анализа MIA PaCa и YAPC; или 2 часов для анализа HPAF-II, соответственно, при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>. После извлечения крови планшеты осторожно промывали дважды добавлением PBS по сторонам лунок и извлечением PBS из планшета на бумажное полотенце, постукивая по планшету, чтобы он хорошо стекал. Затем добавляли 50 мкл/лунка 1x буфера для лизиса №1 (Cisbio) с блокирующим реагентом (Cisbio) и нуклеазой Бензоназа (Sigma кат. № E1014-5KU, конечная концентрация 1: 10000) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при встряхивании (250 об/мин). После лизиса 16 мкл лизата переносили в 384-луночный белый планшет Greiner малого объема с помощью Assist Plus (Integra Biosciences, NH). Четыре мкл смеси 1:1 анти Phospho-ERK 1/2 d2 и анти Phospho-ERK 1/2 криптата (Cisbio) добавляли в лунки с помощью Assist Plus и инкубировали при комнатной температуре всю ночь в темноте. Планшеты считывали на планшетном ридере Pherastar при длинах волн 665 нм и 620 нм. Данные анализировали с помощью Genedata Screener с использованием SmartFit для определения значений IC<sub>50</sub>.

#### **Пример E: Активация Ras по Elisa**

В наборе для ELISA для активации Ras в 96-луночном планшете (Cell Biolabs Inc; №STA441) использовали Raf1 RBD (Rho-связывающий домен), связанный с 96-луночным планшетом, для селективного извлечения активной формы Ras из клеточных лизатов. Захваченный GTP-Ras затем обнаруживали с помощью антитела pan-Ras и вторичного антитела, конъюгированного с HRP.

Клетки MIA PaCa-2 (KRAS G12C; ATCC® CRL-1420), NCI-H358 (KRAS G12C; ATCC® CRL-5807), A427 (KRAS G12D; ATCC® HTB53), HPAFII (KRAS G12D; ATCC® CRL-1997), YAPC (KRAS G12V; DSMZ ACC382), SW480 (KRAS G12V; ATCC® CRL-228)

и NCI-H838 (KRAS WT; ATCC® CRL-5844) поддерживали в RPMI 1640 с 10% FBS (Gibco/Life Technologies). Клетки высевали в 96-луночные планшеты для тканевых культур (Corning № 3596) по 25000 клеток на лунку в 100 мкл среды и культивировали в течение 2 дней при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>, чтобы в начале анализа они были конфлюэнтными примерно на 80%. Клетки обрабатывали соединениями в течение либо 4 часов, либо всю ночь при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>. Во время сбора клетки промывали PBS, тщательно сливали и затем лизировали в 50 мкл буфера для лизиса 1x (входит в набор) с добавлением ингибиторов протеазы и фосфатазы Halt (1:100) в течение 1 часа на льду.

Raf-1 RBD разводили 1:500 в растворе для разведения (входит в набор) и 100 мкл разведенного Raf-1 RBD добавляли в каждую лунку планшета для захвата Raf-1 RBD. Планшет накрывали пленкой для герметизации и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном шейкере. Планшет промывали 3 раза по 250 мкл 1X промывочного буфера на лунку с тщательной аспирацией между каждой промывкой. В каждую лунку добавляли по 50 мкл образца лизата Ras (10-100 мкг) в двух повторностях. Контроль «без клеточного лизата» добавляли в пару лунок для определения фона. Во все лунки сразу же добавляли по 50 мкл раствора для разведения, и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном шейкере. Планшет промывали 5 раз по 250 мкл 1X промывочного буфера на лунку с тщательной аспирацией между каждой промывкой. В каждую лунку добавляли по 100 мкл разведенного антитела Anti-ran-Ras, и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном шейкере. Планшет промывали 5 раз, как и ранее. В каждую лунку добавляли по 100 мкл разведенного вторичного антитела, HRP-конъюгата и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа на орбитальном шейкере. Планшет промывали 5 раз, как ранее, и хорошо сливали. 100 мкл хемилюминесцентного реагента (входит в набор) добавляли в каждую лунку, включая пустые лунки. Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут на орбитальном шейкере, после чего люминесценцию каждой микролунки считывали на планшетном люминометре. % ингибирования рассчитывали по отношению к контрольным лункам ДМСО после вычитания фонового уровня «контроля без лизата» из всех значений. Определение IC<sub>50</sub> выполняли путем подбора кривой зависимости процента ингибирования ингибитором от логарифма концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.

#### **Пример F: Ингибирование путей RAS-RAF и PI3K-AKT**

Клеточную активность соединений определяли путем измерения фосфорилирования последующих эффекторов KRAS - киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), рибосомальной S6 киназы (RSK), AKT (также известной как протеинкиназа B, PKB) и последующего субстрата рибосомального белка S6.

Для измерения фосфорилированной киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK), рибосомальной S6 киназы (RSK), AKT и рибосомального белка S6 клетки (подробная информация о клеточных линиях и типах полученных данных приведена в

таблице 2) высевали на ночь в 96-луночные планшеты для тканевых культур Corning в среде RPMI с 10% FBS при  $4 \times 10^4$  клеток/лунка. На следующий день клетки инкубировали в присутствии или отсутствии диапазона концентраций исследуемых соединений в течение 4 часов при  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ . Клетки промывали PBS и лизировали с помощью 1x буфера для лизиса (Cisbio) с ингибиторами протеаз и фосфатаз (Thermo Fisher, 78446). Десять или двадцать мкг лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и иммуноблот-анализу с использованием следующих антител: phospho-ERK1/2-Thr202/Tyr204 (№9101L), общий-ERK1/2 (№9102L), phospho-AKT-Ser473 (№4060L), phospho-p90RSK-Ser380 (№11989S) и phospho-S6 рибосомальный белок-Ser235/Ser236 (№2211S) от Cell Signaling Technologies (Danvers, MA).

**Таблица 2**

Клеточная линия	Гистология	Изменение KRAS	Считывание
H358	Легкое	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
MIA PaCa-2	Поджелудочная железа	G12C	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
HPAF II	Поджелудочная железа	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
A427	Легкое	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
AGS	Желудок	G12D	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
PaTu 8988s	Поджелудочная железа	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
H441	Легкое	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
YAPC	Поджелудочная железа	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK
SW480	Колоректальный	G12V	pERK, pAKT, p-S6, p-p90RSK

**Пример G: Исследования эффективности *in vivo***

Клетки рака человека MIA-PaCa-2 (KRAS G12C), H358 (KRAS G12C), HPAF-II (KRAS G12D), AGS (KRAS G12D), SW480 (KRAS G12V) или YAPC (KRAS G12V) получали из Американской коллекции типовых культур и поддерживали в среде RPMI, дополненной 10% FBS. Для исследований эффективности  $5 \times 10^6$  клеток инокулировали подкожно в правую заднюю конечность 6-8-недельных «голых» мышей BALB/c (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, USA). Если объем опухоли составляет около 150-250 мм<sup>3</sup>, мышей случайным образом распределяли по объему опухоли, а соединения вводили перорально. Объем опухоли рассчитывали по формуле  $(L \times W^2)/2$ , где L и W означают размеры длины и ширины, соответственно. Ингибирование роста опухоли рассчитывали

по формуле  $(1 - (VT/VC)) \times 100$ , где VT представляет собой объем опухоли в группе обработки в последний день обработки, а VC представляет собой объем опухоли в контрольной группе в последний день обработки. Двусторонний дисперсионный анализ с критерием множественных сравнений Даннета использовали для определения статистических различий между группами лечения (GraphPad Prism). Мышей размещали по 10-12 особей в клетке, им обеспечивали обогащение и подвергали 12-часовому циклу свет/темнота. Мышей, объем опухоли которых превышал предельные значения (10% от веса тела), подвергали гуманной эвтаназии путем вдыхания CO<sub>2</sub>. Животных содержали в барьерном помещении, полностью аккредитованном Международной ассоциацией по оценке и аккредитации ухода за лабораторными животными. Все процедуры проводили в соответствии с Политикой государственной службы США по уходу за людьми и использованию лабораторных животных, а также с рекомендациями Комитета по уходу и использованию животных Incyte.

#### **Пример Н: Анализ Сасо2**

Клетки Сасо-2 выращивали при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в питательной среде DMEM, дополненной 10% (объем/объем) фетальной бычьей сыворотки, 1% (объем/объем) незаменимых аминокислот, пенициллином (100 ед/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл). Конфлюэнтные клеточные монослои субкультивировали каждые 7 дней или 4 дня для Сасо-2 путем обработки 0,05% трипсином, содержащим 1 мкМ ЭДТА. Клетки Сасо-2 высевали в 96-луночные планшеты Transwell. Густота посева для клеток Сасо-2 составляла 14 000 клеток/луночка. Питательную среду DMEM заменяли каждый второй день после посева. Монослои клеток использовали для анализов переноса между 22 и 25 днями для клеток Сасо-2.

Клеточную культуральную среду удаляли и заменяли на HBSS. Для измерения TEER HBSS добавляли в донорскую камеру (апикальная сторона) и приемную камеру (базолатеральная сторона). TEER измеряли с помощью автодозатора REMS, чтобы убедиться в целостности клеточных монослоев. Для проведения экспериментов по переносу использовали монослои клеток Сасо-2 со значениями TEER  $\geq 300 \Omega \cdot \text{см}^2$ . Для определения  $P_{\text{app}}$  в направлении поглощения (A-B) раствор исследуемого соединения (50 мкМ) в HBSS добавляли в донорскую камеру (апикальная сторона), а раствор HBSS с 4% BSA добавляли в приемную камеру (базолатеральная сторона). Апикальный объем составлял 0,075 мл, а базолатеральный объем составлял 0,25 мл. Период инкубации составлял 120 минут при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. По окончании инкубационного периода образцы с донорской и приемной сторон удаляли и равный объем ацетонитрила добавляли для осаждения белка. Супернатанты собирали после центрифугирования (3000 об/мин, центрифуга Allegra X-14R от Beckman Coulter, Indianapolis, IN) для ЖХМС-анализа. Значение проницаемости определяли в соответствии с уравнением:

$$P_{\text{app}} (\text{см/сек}) = (F * VD) / (SA * MD),$$

где скорость потока (F, масса/время) рассчитывали по наклону кумулятивных количеств представляющего интерес соединения с приемной стороны, SA представляет

собой площадь поверхности клеточной мембраны, VD представляет собой объем донора и MD представляет собой начальное количество раствора в донорской камере.

Данные анализа проницаемости Сасо-2 представлены в таблице 3 ниже. Символ «†» обозначает  $S_{асо2} \leq 0,5$ ; и «††» обозначает Сасо-2, который  $> 0,5$ , но  $\leq 1$ ; и «†††» обозначает Сасо-2, который  $> 1$ . «Н/Д» означает, что данные по Сасо-2 недоступны.

Таблица 3

Прим. №	Сасо-2
1a	†††
2a	†††
3a	††
4a	††
5a	†††
6	†††
7	†††
8	††
9	†††
10	†††
11b	†††
12	††
13	†††
14b	†††
15a	†
16b	†††
17a	†††
18a	†††
19a	†††
20	†††
21	†††
22	†††
23b	†††
24b	†††
25a	†††
26b	†††
27a	†††
28b	†††

29	†††
30	†††
31b	†††
32b	†††
33a	††
34b	†††
35a	†

Данные анализа проницаемости Caco-2 для определенных соединений из WO 2021/142252 приведены в таблице 4.

**Таблица 4**

Прим. № от WO 2021/142252	Caco-2
203a	†
198a	†
202a	†
80a	†
150a	††
185a	†
189	†
193a	†
194a	†
197a	†
200a	†
266a	†

**Пример I: Стабильность в цельной крови человека**

Стабильность в цельной крови приведенных в качестве примера соединений определяли с помощью ЖХ-МС/МС. Блок-систему 96-Well Flexi-Tier™ (Analytical Sales & Services, Inc, Flanders, NJ) использовали для инкубационного планшета, содержащего стеклянные флаконы объемом 1,0 мл с 0,5 мл крови на флакон (цельная кровь человека, объединенная по полу, полученная от BIOIVT, Hicksville, NY или аналогичная). Кровь предварительно нагревали на водяной бане до 37°C в течение 30 минут. Планшет для анализа с 96 глубокими лунками подготавливали путем добавления 100 мкл сверхчистой воды на лунку. 50 мкл охлажденной ультрачистой воды на лунку добавляли в планшет для сбора образцов с 96 глубокими лунками и накрывали герметизирующим ковриком. 1 мкл рабочего раствора соединения 0,5 мМ (ДМСО:вода) добавляли к крови в инкубационном планшете для достижения конечной концентрации 1 мкМ, тщательно перемешивали с



помощью пипетки и переносили 50 мкл в лунки T=0 планшета для сбора образцов. Кровь оставляли оседать в воде в течение 2 минут, а затем добавляли 400 мкл стоп-раствора на лунку (ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт). Инкубационный планшет помещали в инкубатор Incu-Shaker CO<sub>2</sub> Mini (Benchmark Scientific, Sayreville, NJ) при 37°C со встряхиванием при 150 об/мин. Через 1, 2 и 4 часа образцы крови тщательно перемешивали с помощью пипетки и переносили по 50 мкл в соответствующие лунки планшета для сбора образцов. Кровь оставляли оседать в воде в течение 2 минут, а затем добавляли 400 мкл стоп-раствора на лунку. Планшет для сбора герметично закрывали и образцы перемешивали вихревым способом при 1700 об/мин в течение 3 минут (VX-2500 Multi-Tube Vortexer, VWR International, Radnor, PA), затем образцы центрифугировали в планшете для сбора при 3500 об/мин в течение 10 минут (Allegra X-14R Centrifuge Beckman Coulter, Indianapolis, IN). 100 мкл супернатанта/лунка переносили из планшета для сбора образцов в соответствующие лунки планшета для анализа. Готовый планшет перемешивали вихревым способом при 1700 об/мин в течение 1 минуты и анализировали образцы с помощью ЖХ-МС/МС. Соотношение площадей пиков образцов, полученных через 1, 2 и 4 часа по отношению к T=0, использовали для определения оставшегося процента. Натуральный логарифм зависимости оставшегося процента от времени использовали для определения наклона, чтобы рассчитать период полураспада соединения в крови ( $t_{1/2}=0,693/\text{наклон}$ ).

Данные по стабильности в цельной крови человека представлены в таблице 5 ниже. Символ «†» обозначает WBS ≤ 70%; «††» обозначает WBS > 70%, но ≤ 90%; и «†††» обозначает WBS > 90%. «Н/Д» означает, что данные по WBS недоступны.

Таблица 5

Прим. №	Стабильность в цельной крови человека в течение 4 часов
1a	†††
2a	††
3a	††
4a	†††
5a	††
6	Н/Д
7	†††
8	††
9	Н/Д
10	†††
11b	††
12	†††
13	††

14b	†††
15a	†††
16b	†††
17a	Н/Д
18a	†††
19a	††
20	†††
21	†††
22	Н/Д
23b	Н/Д
24b	Н/Д
25a	Н/Д
26b	††
27a	Н/Д
28b	††
29	†††
30	†††
31b	††
32b	††
33a	††
34b	†††
35a	†††

**Пример J: Протокол истинного клиренса *in vitro***

Для проведения экспериментов по метаболической стабильности *in vitro* исследуемые соединения инкубировали с микросомами печени человека при 37°C. Инкубационная смесь содержит исследуемые соединения (1 мкМ), NADPH (2 мМ) и микросомы печени человека (0,5 мг белка /мл) в 100 мМ фосфатном буфере (pH 7,4). Смесь предварительно инкубировали в течение 2 мин при 37°C перед добавлением NADPH. Реакции начинали после добавления NADPH и гасили ледяным метанолом в течение 0, 10, 20 и 30 мин. Инкубационные смеси по окончании инкубации анализировали с помощью системы ЖХ-МС/МС. Аналитическая система состояла из системы бинарного насоса Shimadzu LC-30AD и автодозатора SIL-30AC (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), соединенных с масс-спектрометром Sciex Triple Quad 6500+ от Applied Biosystems (Foster City, CA). Хроматографическое разделение исследуемых соединений и внутреннего стандарта осуществляли с помощью колонки Hypersil Gold C18 (50×2,1 мм, 5 мкМ, 175 Å) от ThermoFisher Scientific (Waltham, MA). Подвижная фаза А состоит из 0,1%

муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состоит из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Общее время работы ЖХ-МС/МС может составлять 2,75 минуты при скорости потока 0,75 мл/мин. Интегрирования по площади пика и расчеты отношения площадей пиков выполняли с помощью программного обеспечения Analyst (версия 1.6.3) от Applied Biosystems.

Истинный клиренс *in vitro*,  $CL_{ист., in vitro}$ , рассчитывали исходя из  $t_{1/2}$  исчезновения исследуемого соединения как  $CL_{ист., in vitro} = (0,693 / t_{1/2}) \times (1 / C_{белок})$ , где  $C_{белок}$  представляет собой концентрацию белка во время инкубации, а  $t_{1/2}$  определяется наклоном (k) log-линейного регрессионного анализа профилей зависимости концентрации от времени; таким образом,  $t_{1/2} = \ln 2 / k$ . Значения  $CL_{ист., in vitro}$  масштабированы до значений *in vivo* для человека с использованием коэффициентов масштабирования, основанных на физиологии, концентрации печеночных микросомальных белков (45 мг белка/г печени) и веса печени (21 г/кг веса тела). Использовали уравнение  $CL_{ист.} = CL_{ист., in vitro} \times (\text{мг белка/г веса печени}) \times (\text{г веса печени/кг веса тела})$ . Печеночный клиренс *in vivo* ( $CL_H$ ) затем рассчитывали с помощью  $CL_{ист.}$  и печеночного кровотока, Q (20 мл·мин<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup> у людей) в хорошо перемешиваемой печеночной модели без учета всех связываний с  $CL_H = (Q \times CL_{ист.}) / (Q + CL_{ист.})$ . Коэффициент печеночной экстракции рассчитывали как  $CL_H$ , деленное на Q.

#### **Пример К: Протокол фармакокинетики *in vivo***

Для фармакокинетических экспериментов *in vivo* исследуемые соединения вводили самцам крыс линии Спрег-Доули или самцам и самкам яванского макака внутривенно или через желудочный зонд. Для внутривенного (вв) приема исследуемые соединения дозировали от 0,5 до 1 мг/кг с использованием состава 10% диметилацетамида (DMAC) в подкисленном солевом растворе посредством внутривенного струйного введения для крысы и 5-минутной или 10-минутной внутривенной инфузии для обезьян. Для перорального (по) приема исследуемые соединения дозировали от 1,0 до 3,0 мг/кг с использованием 5% DMAC в 0,5% метилцеллюлозе в цитратном буфере (pH 2,5). Образцы крови собирали перед использованием препарата и в различные моменты времени до 24 часов после введения. Все образцы крови собирали с использованием ЭДТА в качестве антикоагулянта и центрифугировали с получением образцов плазмы крови. Концентрации исследуемых соединений в плазме крови определяли методами ЖХ-МС. Измеренные концентрации в плазме использовали для расчета PK-параметров стандартными некомпартментными способами с использованием программного обеспечения Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin (версия 8.0, Pharsight Corporation).

Крысам и обезьянам проводили кассетное дозирование исследуемых соединений с получением предварительных PK-параметров.

Фармакокинетические эксперименты *in vivo* с самцами собак породы бигль могут быть проведены в условиях, описанных выше.

#### **Пример L: Зависимое от времени ингибирование (TDI) протокола СYP**

Этот анализ предназначен для характеристики увеличения ингибирования СYP по

мере метаболизма исследуемых соединений с течением времени. Потенциальные механизмы этого включают образование плотно связывающегося, квазиобратимого ингибирующего метаболитного комплекса или инактивацию ферментов P450 путем ковалентного образования аддуктов метаболитов. Хотя в данном эксперименте использовали 10-кратное разведение для уменьшения концентрации метаболитов и, следовательно, эффектов обратимого ингибирования, возможно (но не часто), что метаболит, являющийся чрезвычайно мощным ингибитором CYP, может привести к положительному результату.

Результаты получены на основе коктейля специфических маркерных субстратов CYP при концентрациях, в 4 раза превышающих их  $K_m$  для CYP2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 (мидазолам), с использованием микросом печени человека (HLM). HLM можно предварительно инкубировать с исследуемыми соединениями в концентрации 10 мкМ в течение 30 мин в присутствии (+N) или в отсутствие (-N) системы регенерации NADPH, разбавить в 10 раз и инкубировать в течение 8 мин в присутствии коктейля субстратов с добавлением свежей аликвоты системы регенерации NADPH. Калибровочная кривая стандартов метаболитов может быть использована для количественного измерения активности фермента с помощью ЖХ-МС/МС. Кроме того, инкубации с известными зависимыми от времени ингибиторами, тиениловой кислотой (CYP2C9), тиклопидином (CYP2C19), пароксетином (CYP2D6) и тролеандомицином (CYP3A4), используемых в качестве положительных контролей, предварительно инкубировали 30 мин с системой регенерации NADPH или без нее.

Аналитическая система состояла из системы бинарного насоса Shimadzu LC-30AD и автодозатора SIL-30AC (Shimadzu Scientific Instruments, Columbia, MD), соединенных с масс-спектрометром Sciex Triple Quad 6500+ от Applied Biosystems (Foster City, CA). Хроматографическое разделение исследуемых соединений и внутреннего стандарта может быть достигнуто с использованием колонки ACQUITY UPLC BEH 130A, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм ВЭЖХ (Waters Corp, Milford, MA). Подвижная фаза А состоит из 0,1% муравьиной кислоты в воде, а подвижная фаза В состоит из 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле. Общее время работы ЖХ-МС/МС будет составлять 2,50 минуты при скорости потока 0,9 мл/мин. Интегрирования по площади пика и расчеты отношения площадей пиков выполняли с помощью программного обеспечения Analyst (версия 1.6.3) от Applied Biosystems.

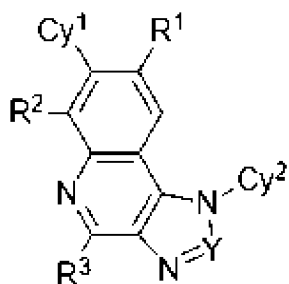
Процент контрольной активности CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, остающейся после предварительной инкубации соединений с NADPH, корректировали на соответствующую активность контрольной среды-носителя и затем рассчитывали на основе 0 минут как 100%. Для расчета наклона использовали график линейной регрессии натурального  $\log$  % оставшейся активности от времени для каждого изозима. -Наклон равен скорости потери фермента, или  $K_{набл}$ .

Различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из

вышеприведенного описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая без ограничения все патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся формулой I:



(I)

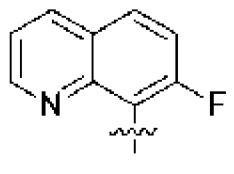
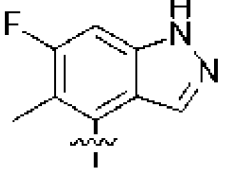
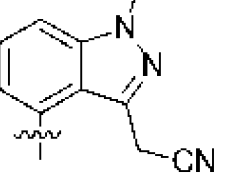
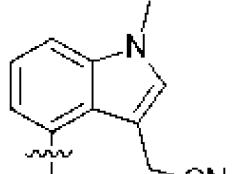
или его фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;

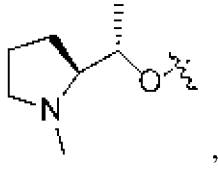
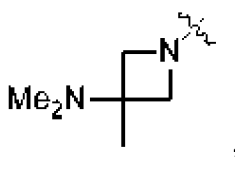
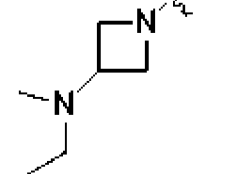
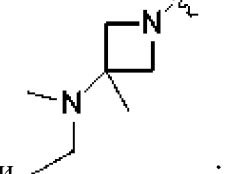
Cy¹ выбран из

Cy¹-a	Cy¹-b	Cy¹-c	Cy¹-d
Cy¹-e	Cy¹-f	Cy¹-g	Cy¹-h
Cy¹-i	Cy¹-j	Cy¹-k	Cy¹-l
Cy¹-m	Cy¹-n	Cy¹-o	Cy¹-p

			и
Cy <sup>1</sup> -q	Cy <sup>1</sup> -r	Cy <sup>1</sup> -s	
			
Cy <sup>1</sup> -t			

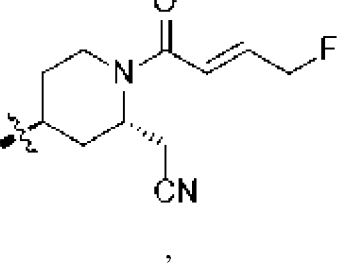
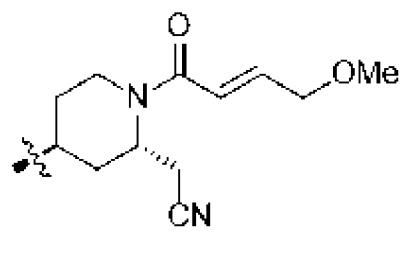
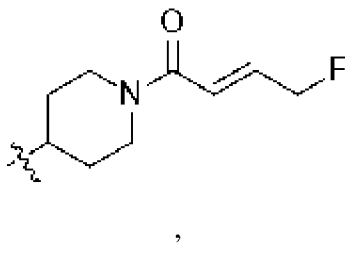
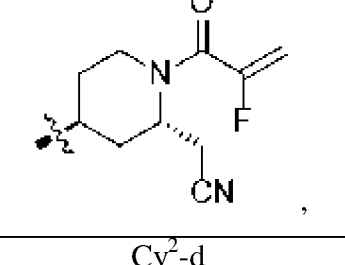
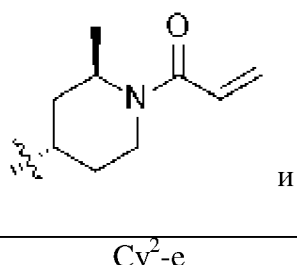
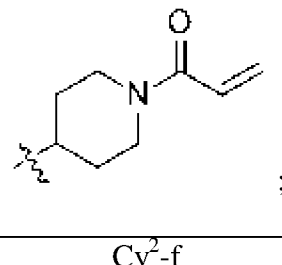
R<sup>2</sup> выбран из F и Cl;

R<sup>3</sup> выбран из

			
R <sup>3</sup> -a	R <sup>3</sup> -b	R <sup>3</sup> -c	R <sup>3</sup> -d

и

Cy<sup>2</sup> выбран из

		
Cy <sup>2</sup> -a	Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -c
		
Cy <sup>2</sup> -d	Cy <sup>2</sup> -e	Cy <sup>2</sup> -f

при условии, что соединение формулы I отлично от

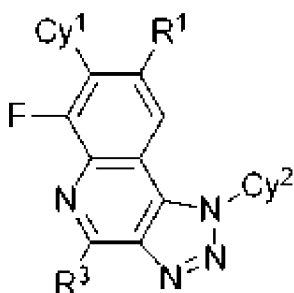
2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-

еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

2. Соединение по п. 1, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где

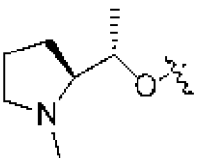
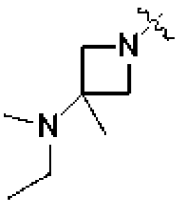
R<sup>1</sup> выбран из Cl и CH<sub>3</sub>;

Cy<sup>1</sup> выбран из

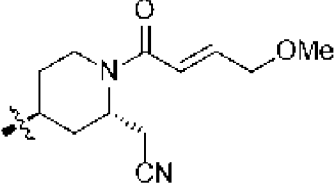
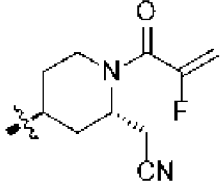
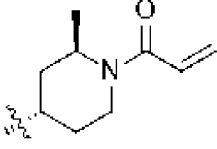
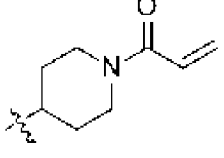
Cy <sup>1</sup> -c	Cy <sup>1</sup> -l	Cy <sup>1</sup> -m	Cy <sup>1</sup> -n
Cy <sup>1</sup> -o	Cy <sup>1</sup> -p	Cy <sup>1</sup> -q	Cy <sup>1</sup> -r
	и		
Cy <sup>1</sup> -s		Cy <sup>1</sup> -t	

R<sup>3</sup> выбран из



	и	
R <sup>3</sup> -a		R <sup>3</sup> -d

и,  
Cy<sup>2</sup> выбран из

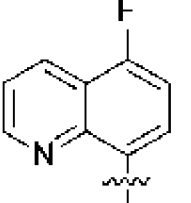
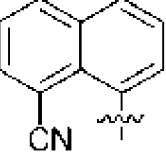
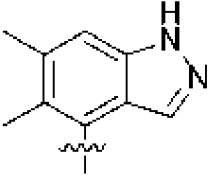
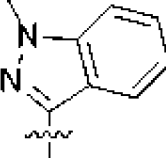
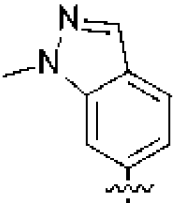
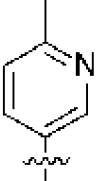
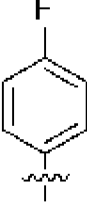
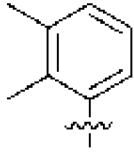
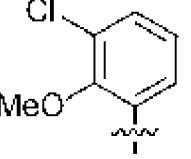
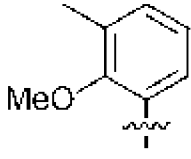
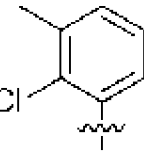
	,		,	
Cy <sup>2</sup> -b		Cy <sup>2</sup> -d		Cy <sup>2</sup> -e
и				
		Cy <sup>2</sup> -f		

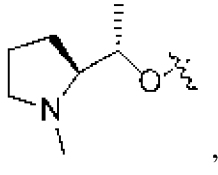
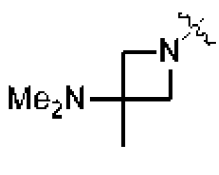
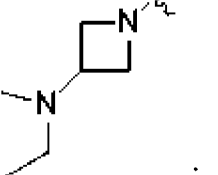
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой N или CH;

R<sup>1</sup> выбран из Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;

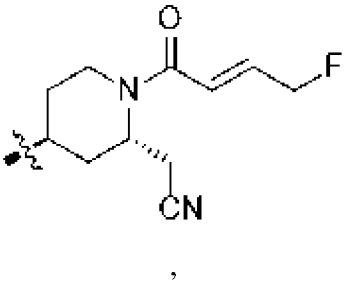
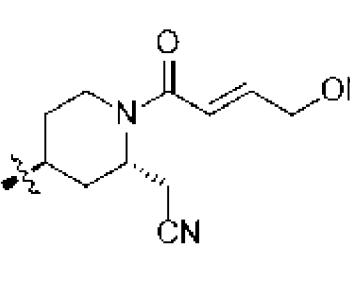
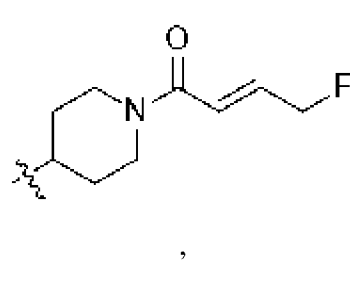
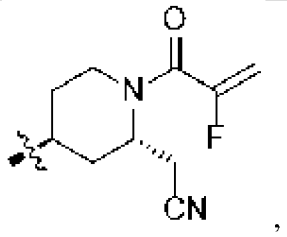
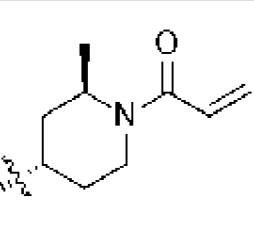
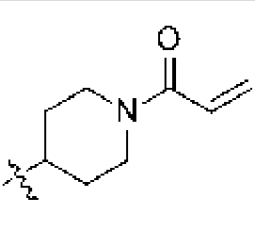
Cy<sup>1</sup> выбран из

	,		,		,	
Cy <sup>1</sup> -a		Cy <sup>1</sup> -b		Cy <sup>1</sup> -c		Cy <sup>1</sup> -d
	,		,		,	
Cy <sup>1</sup> -e		Cy <sup>1</sup> -f		Cy <sup>1</sup> -g		Cy <sup>1</sup> -h
	,		,	и		

Cy <sup>1</sup> -i	Cy <sup>1</sup> -j		Cy <sup>1</sup> -k
R <sup>2</sup> выбран из F и Cl; R <sup>3</sup> выбран из			
		и	
R <sup>3</sup> -a	R <sup>3</sup> -b		R <sup>3</sup> -c

и

Cy<sup>2</sup> выбран из

		
Cy <sup>2</sup> -a	Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -c
		
Cy <sup>2</sup> -d	Cy <sup>2</sup> -e	Cy <sup>2</sup> -f

при условии что соединение формулы I отлично от

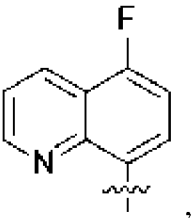
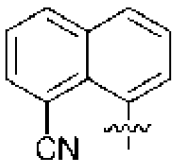
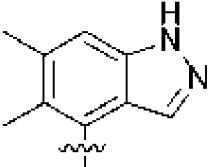
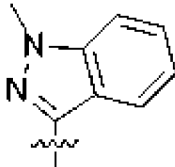
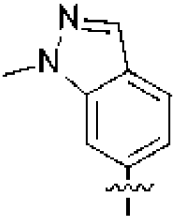
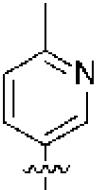
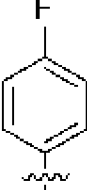
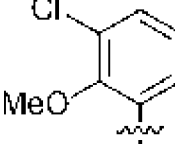
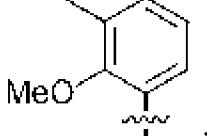
2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

4. Соединение по п. 1 или п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

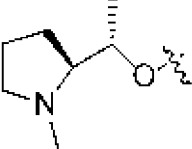
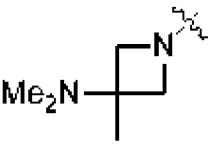
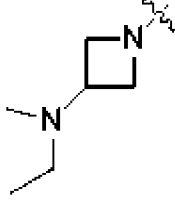
Y представляет собой N или CH;

R<sup>1</sup> выбран из Cl, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>;Cy<sup>1</sup> выбран из

			
Cy <sup>1</sup> -a	Cy <sup>1</sup> -b	Cy <sup>1</sup> -c	Cy <sup>1</sup> -d
			
Cy <sup>1</sup> -e	Cy <sup>1</sup> -f	Cy <sup>1</sup> -g	Cy <sup>1</sup> -i
и		;	
	Cy <sup>1</sup> -j		

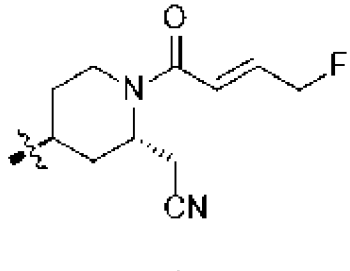
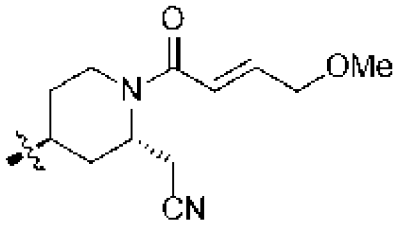
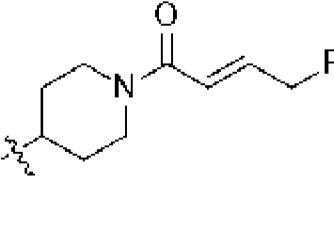
R<sup>2</sup> выбран из F и Cl;

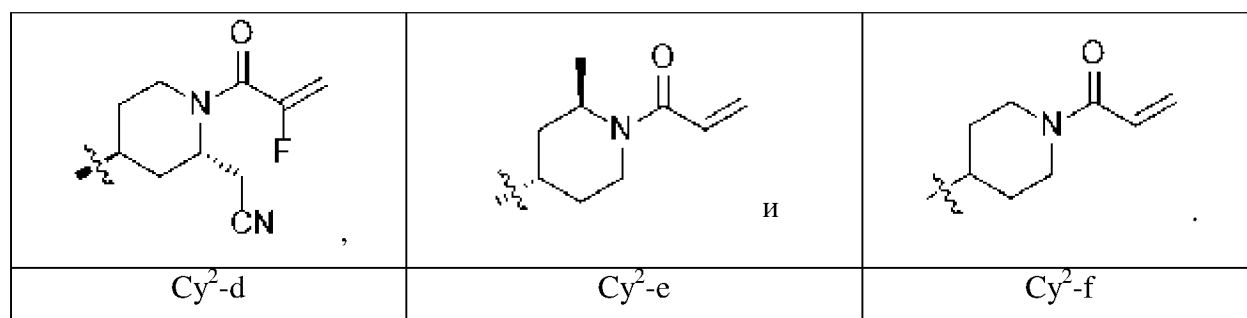
R<sup>3</sup> выбран из

		и	
R <sup>3</sup> -a	R <sup>3</sup> -b		R <sup>3</sup> -c

и

Cy<sup>2</sup> выбран из

		
Cy <sup>2</sup> -a	Cy <sup>2</sup> -b	Cy <sup>2</sup> -c



5. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой СН.

6. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>1</sup> выбран из Су<sup>1</sup>-а, Су<sup>1</sup>-b, Су<sup>1</sup>-с, Су<sup>1</sup>-d и Су<sup>1</sup>-е.

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>1</sup> выбран из Су<sup>1</sup>-f, Су<sup>1</sup>-g, Су<sup>1</sup>-h, Су<sup>1</sup>-i, Су<sup>1</sup>-j и Су<sup>1</sup>-k.

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>1</sup> выбран из Су<sup>1</sup>-а и Су<sup>1</sup>-b.

10. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>1</sup> выбран из Су<sup>1</sup>-l, Су<sup>1</sup>-m, Су<sup>1</sup>-n, Су<sup>1</sup>-o, Су<sup>1</sup>-p, Су<sup>1</sup>-q, Су<sup>1</sup>-r, Су<sup>1</sup>-s и Су<sup>1</sup>-t.

11. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>1</sup> выбран из Су<sup>1</sup>-с, Су<sup>1</sup>-m, Су<sup>1</sup>-n, Су<sup>1</sup>-o, Су<sup>1</sup>-p, Су<sup>1</sup>-q, Су<sup>1</sup>-r, Су<sup>1</sup>-s и Су<sup>1</sup>-t.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>F, СНF<sub>2</sub> и CF<sub>3</sub>.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> выбран из СН<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>.

14. Соединение по любому из пп. 1 и 3-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой F.

15. Соединение по любому из пп. 1 и 3-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой Cl.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> выбран из R<sup>3</sup>-а и R<sup>3</sup>-b.

17. Соединение по любому из пп. 1 и 3-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>3</sup> выбран из R<sup>3</sup>-b и R<sup>3</sup>-с.

18. Соединение по любому из пп. 1 и 3-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>2</sup> выбран из Су<sup>2</sup>-а, Су<sup>2</sup>-b и Су<sup>2</sup>-d.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>2</sup> выбран из Су<sup>2</sup>-а и Су<sup>2</sup>-b.

20. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где Су<sup>2</sup> выбран из Су<sup>2</sup>-b и Су<sup>2</sup>-d.

21. Соединение по п. 1 или п. 3, где соединение формулы I выбрано из

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п. 1, где соединение формулы I выбрано из:

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторизохинолин-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(3-метилизохинолин-4-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фтор-2-метилхинолин-8-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метилизохинолин-4-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(7-фторхинолин-8-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-(4-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индазол-3-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-(4-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрила;

2-(4-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-4-(3-(этил(метил)амино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

24. Способ ингибирования активности KRAS, причем указанный способ включает приведение в контакт соединения по любому из пп. 1-22 или композиции по п. 23 с KRAS.

25. Способ по п. 24, в котором приведение в контакт включает в себя введение соединения пациенту.

26. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием взаимодействия KRAS, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или композиции по п. 23.

27. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием белка KRAS, несущего мутацию G12C, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или композиции по п. 23.

28. Способ лечения рака у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-22 или композиции по п. 23.

29. Способ по п. 28, в котором рак выбран из видов карциномы, видов гемобластоза, сарком и глиобластомы.

30. Способ по п. 29, в котором гемобластоз выбран из миелопролиферативных новообразований, миелодиспластического синдрома, хронического и ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы.

31. Способ по п. 29, в котором виды карциномы выбраны из карциномы поджелудочной железы, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, гастральной, пищевода, молочной железы, головы и шеи, шейки матки, кожи и щитовидной железы.

32. Способ по п. 27, в котором заболевание или расстройство представляет собой иммунологическое или воспалительное расстройство.

33. Способ по п. 32, в котором иммунологическое или воспалительное расстройство представляет собой ассоциированное с Ras лимфопролиферативное расстройство и ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, вызванные соматическими мутациями KRAS.

По доверенности