

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491382 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.25(22) Дата подачи заявки
2022.11.30(51) Int. Cl. C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АННЕЛИРОВАННЫЕ 2-АМИНО-3-ЦИАНОТИОФЕНЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

(31) 63/284,754; 63/284,778

(32) 2021.12.01

(33) US

(86) PCT/EP2022/083954

(87) WO 2023/099624 2023.06.08

(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE);
ВАНДЕРБИЛТ ЮНИВЕРСИТИ (US)

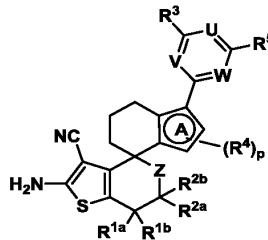
(72) Изобретатель:

Брёкер Йоахим (DE), Эбботт Джейсон,
Цуй Цзяньвэнь, Фесик Стефен У. (US),
Фукс Джулиан, Голльнер Андреас,
Хердайс Лоренц (DE), Ходжес Тим,
Литтл Эндрю (US), Мантулидис
Андреас (DE), Фан Джейсон (US),
Рамхартер Юрген (DE), Саркар
Друба (US), Сметхёрст Кристиан
Алан Поль (умер), Сокол Кевин,
Штадтмюллер Хайнц (DE), Сунь Ци
(US), Трё Маттиас (DE), Уотерсон
Алекс (US), Вильдинг Биргит, Вунберг
Тобиас (DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I)



где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 - R^5 , A , p , U , V и W имеют значения, приведенные в формуле изобретения и описании, их применение в качестве ингибиторов KRAS, фармацевтические композиции и препараты, содержащие такие соединения, и их применение в качестве лекарственных средств/медицинские применения, в особенности в качестве средств для лечения и/или профилактики онкологических заболеваний.

A1

202491382

202491382

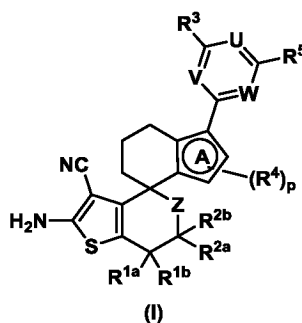
A1

АННЕЛИРОВАННЫЕ 2-АМИНО-3-ЦИАНОТИОФЕНЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

5

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к аннелированным 2-амино-3-цианотиофенам и производным формулы (I)



10 где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 - R^5 , A , p , U , V и W имеют значения, приведенные в формуле изобретения и описании, их применению в качестве ингибиторов KRAS, фармацевтическим композициям и препаратам, содержащим такие соединения, и их применению в качестве лекарственных средств/медицинским применениям, в особенности, в качестве средств для
15 лечения и/или профилактики онкологических заболеваний, например, злокачественного новообразования.

Предпосылки создания изобретения

Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена V-Ki-ras2 (KRAS) представляет собой малую GTP-азу семейства Ras белков, которая существует в
20 клетках в GTP-связанном или GDP-связанном состоянии (McCormick *и др.*, J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Nimnual *и др.*, Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36). Связывание белков, активирующих GTP-азу (GAP), таких как NF1, увеличивает активность GTP-азы белков семейства Ras. Связывание факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), таких как SOS1 (Son of
25 Sevenless 1) промотирует высвобождение GDP из белков семейства Ras, обеспечивая связывание GTP (Chardin *и др.*, Science, 1993, 260(5112):1338-43). При GTP-связанном состоянии, белки семейства Ras активны и задействуют эффекторные белки, включая C-RAF и фосфоинозитид 3-киназу (PI3K) для

промотирования пути RAF/митогена или киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (MEK/ERK), пути PI3K/AKT/мишень рапамицина в клетках (mTOR) и пути RalGDS (стимулятор диссоциации нуклеотидов Ral-гуанина) (McCormick *и др.*, J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Rodriguez-Viciana *и др.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6). Эти пути влияют на различные клеточные процессы, такие как пролиферация, выживаемость, метаболизм, подвижность, ангиогенез, иммунитет и рост (Young *и др.*, Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17; Rodriguez-Viciana *и др.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6).

Связанные со злокачественными новообразованиями мутации в белках семейства Ras подавляют их собственную и GAP-индуцированную активность GTP-азы, что приводит к увеличению популяции GTP-связанных/активных мутантных белков семейства Ras (McCormick *и др.*, Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4; Hunter *и др.*, Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). Это, в свою очередь, приводит к стойкой активации эффекторных путей (например, путей RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, RalGDS) нижестоящих мутантных белков семейства Ras. Мутации KRAS (например, аминокислот G12, G13, Q61, A146) обнаруживаются при различных злокачественных новообразованиях человека, включая рак легких, колоректальный рак и рак поджелудочной железы (Cox *и др.*, Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Изменения (например, мутация, сверхэкспрессия, амплификация гена) в белках семейства Ras/генах Ras также были описаны как механизм устойчивости к противораковым препаратам, таким как антитела к EGFR цетуксимаб и панитумумаб (Leto *и др.*, J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22) и ингибитор тирозинкиназы EGFR осимертиниб/AZD9291 (Ortiz-Cuaran *и др.*, Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47; Eberlein *и др.*, Cancer Res., 2015, 75(12):2489-500).

При некоторых опухолевых показаниях, таких как рак желудка, рак пищевода-желудочного перехода и рак пищевода, выраженная амплификация протоонкогена KRAS дикого типа (WT) действует как движущее изменение и делает модели опухолей, несущие этот генотип, зависимыми от KRAS *in vitro* и *in vivo* (Wong *и др.* Nat Med., 2018, 24(7):968-977). В отличие от этого, неамплифицированные KRAS WT клеточные линии являются независимыми от KRAS, если только они не несут вторичные изменения в генах, косвенно вызывающие активацию KRAS (Meyers *и др.*, Nat Genet., 2017, 49:1779-1784). На

основании этих данных ожидается терапевтическое окно для средства, нацеленного на KRAS, с активностью, нацеленной на KRAS WT.

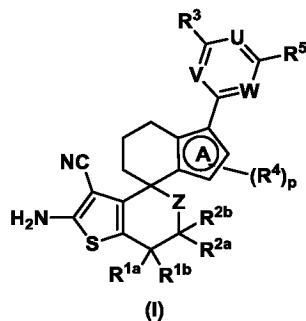
5 Генетические изменения, влияющие, например, на кодон 12 KRAS заменяют остаток глицина, естественно присутствующий в этом положении, на различные аминокислоты, такие как, среди других, аспарагиновая кислота (мутация G12D или KRAS G12D), цистеин (мутация G12C или KRAS G12C), валин (мутация G12V или KRAS G12V). Подобным образом, в гене KRAS обычно обнаруживаются мутации в кодонах 13, 61 и 146 KRAS. В целом мутации KRAS выявляются в 35% случаев рака легких, 45% случаев колоректального рака, и вплоть до 90% случаев рака поджелудочной железы (Herdeis и др., Curr Opin Struct Biol., 2021, 71:136-147).

Таким образом, ожидается, что связывающие/ингибиторы KRAS дикого или мутированного типа (например, G12D, G12V и G12C) будут обеспечивать противораковую эффективность.

15 Таким образом, существует необходимость в разработке новых соединений, эффективных при лечении злокачественного образования, опосредованного KRAS, в особенности KRAS, мутированным в положении 12 или 13, и/или при лечении злокачественного образования, опосредованного амплифицированным KRAS дикого типа, которые также обладают желательными фармакологическими свойствами, включая, но не ограничиваясь: метаболитическую стабильность, связывание с белками плазмы, растворимость и проницаемость.

Подробное описание изобретения

В настоящее время неожиданно обнаружено, что соединения формулы (I)



25 , где

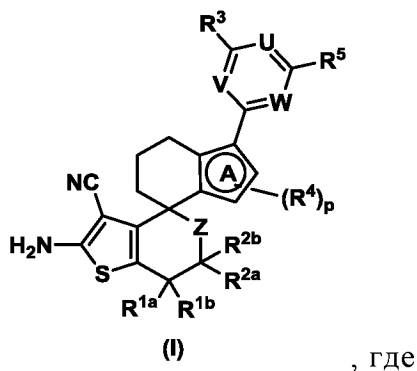
R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 - R^5 , A , p , U , V и W имеют приведенные ниже значения, действуют как ингибиторы KRAS и участвуют в контроле пролиферации клеток. Таким образом, соединения в соответствии с

изобретением можно применять, например, для лечения заболеваний, характеризующихся избыточной или аномальной пролиферацией клеток.

Неожиданно было обнаружено, что описанные в данной заявке соединения обладают противоопухолевой активностью и полезны для ингибирования неконтролируемой пролиферации клеток, возникающей в результате злокачественных заболеваний. Есть основания полагать, что эта противоопухолевая активность, среди прочего, обусловлена ингибированием KRAS, мутированного в положении 12 или 13, предпочтительно G12D, G12V или G13D мутантного KRAS, или ингибированием WT KRAS (дикого типа), в особенности амплифицированного KRAS WT. Преимущественно, соединения могут быть селективными в отношении определенных мутантов KRAS, предпочтительно KRAS G12D, или могут быть эффективными в отношении панели мутантов KRAS, включая амплифицированный KRAS дикого типа.

Кроме того, соединения изобретения выгодно обладают желательными фармакологическими свойствами, включая, но не ограничиваясь: метаболическую стабильность, связывание с белками плазмы, растворимость и проницаемость.

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



, где

R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, $C_{3,5}$ циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, $C_{3,5}$ циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

и/или, необязательно, один из R^{1a} или R^{1b} и один из R^{2a} или R^{2b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

Z означает $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

5 каждый R^{6a} и R^{6b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкила)$, $-N(C_{1-4}алкила)_2$, C_{3-5} циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

10 n выбирают из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

R^3 выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N_3$, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

20 каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

25 каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ и $-C(O)NR^{10}R^{10}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила и 3-11 членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом;

W означает азот ($-N=$) или $-CH=$;

V означает азот ($-N=$) или $-CH=$;

U означает азот ($-N=$) или $-C(R^{11})=$;

R^{11} выбирают из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси;

кольцо **A** означает кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола и триазола;

5 каждый R^4 , если присутствует, независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкила, галогена, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкила), -N(C_{1-4} алкила)₂, -CN, C_{3-5} циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

p выбирают из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

10 R^5 означает 3-11 членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или 5-6 членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен циклопропилем;

15 или R^5 означает -O- C_{1-6} алкил, замещенный 3-11 членным гетероциклилом, где 3-11 членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{12} ,

каждый R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена и 3-11 членного гетероциклила;

или его соли.

20 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила.

25 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и галогена.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и метила.

30 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода и фтора.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} и R^{2b} означают водород.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где **n** означает 0.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где **n** означает 1; и

- 5 каждый **R^{6a}** и **R^{6b}** независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, галогена, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂, C₃₋₅циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила.

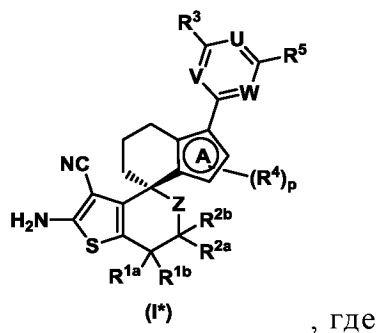
В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где **Z** означает -CH₂-.

- 10 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где **n** означает 2;

каждый **R^{6a}** и **R^{6b}** независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила, C₁₋₄галогеналкила, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, галогена, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкила), -N(C₁₋₄алкила)₂, C₃₋₅циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила.

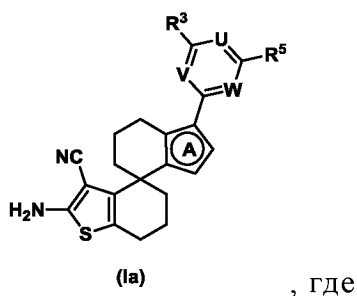
- 15 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, или его соли, где **p** означает 0.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы **(I*)** или его соли



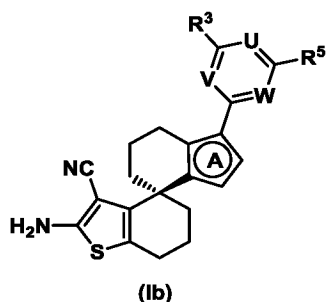
- 20 **R^{1a}**, **R^{1b}**, **R^{2a}**, **R^{2b}**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **Z**, **U**, **V**, **W**, кольцо **A** и **p** являются такими, как определено в данной заявке выше или ниже.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы **(Ia)** или его соли



A , V , U , W , R^3 и R^5 являются такими, как определено в данной заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ib)** или его соли

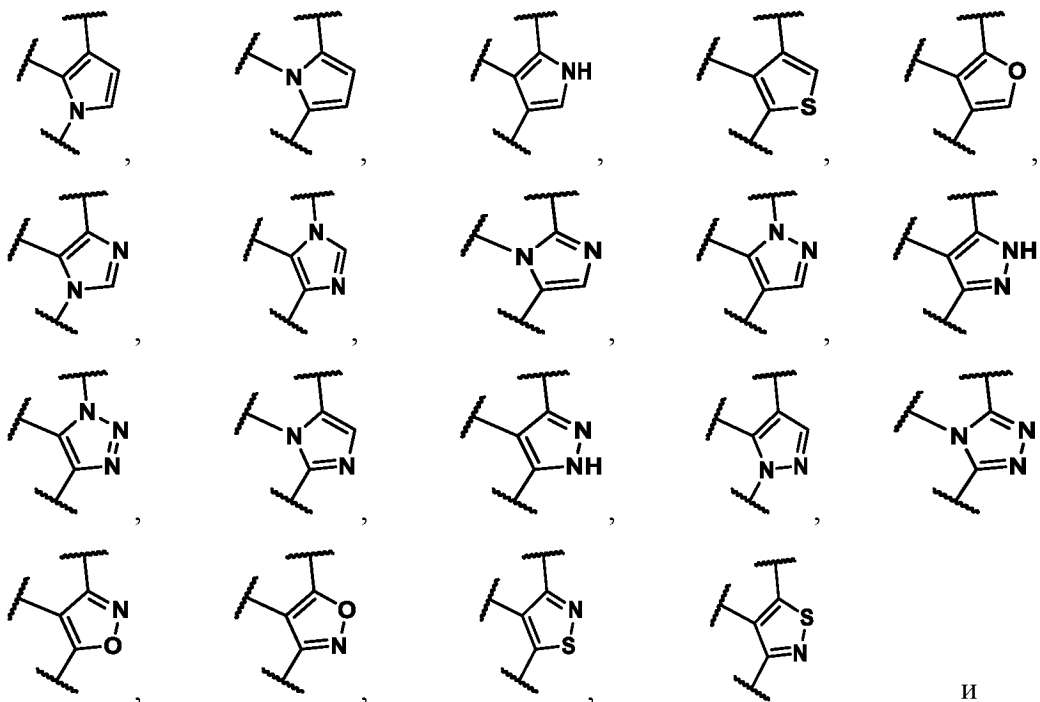


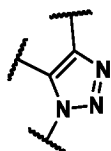
5 A , V , U , W , R^3 и R^5 являются такими, как определено в данной заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению изобретения, или его соли, где кольцо **A** означает кольцо, выбранное из группы, состоящей из имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, триазола, изотиазола и триазола.

10 В другом аспекте, изобретение относится к соединению изобретения, или его соли, где кольцо **A** означает кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, изоксазола, изотиазола и триазола.

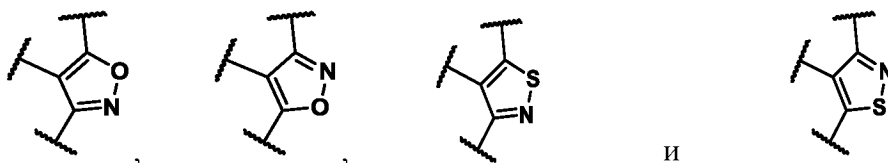
В другом аспекте, изобретение относится к соединению изобретения, или его соли, где кольцо **A** выбирают из группы, состоящей из



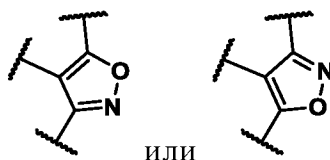


В другом аспекте, изобретение относится к соединению изобретения, или его соли, где кольцо **A** означает изоксазол или изотиазол.

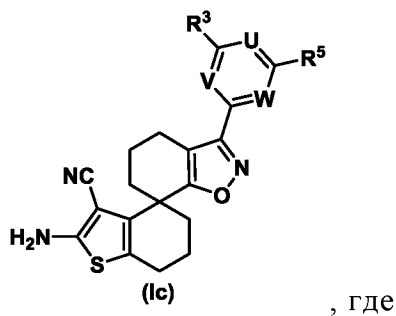
В другом аспекте, изобретение относится к соединению изобретения, или его соли, где кольцо **A** выбирают из



В другом аспекте, изобретение относится к соединению изобретения или его соли, где кольцо **A** означает

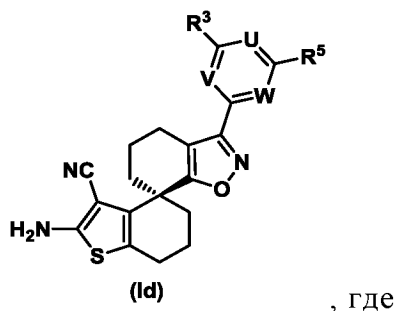


В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (**Ic**) или его соли



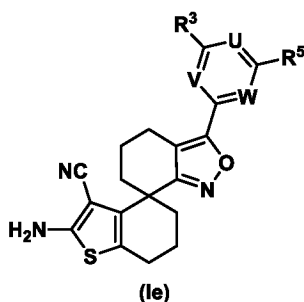
V, **U**, **W**, **R³** и **R⁵** являются такими, как определено в данной заявке.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (**Id**) или его соли



V, U, W, R³ и R⁵ являются такими, как определено в данной заявке.

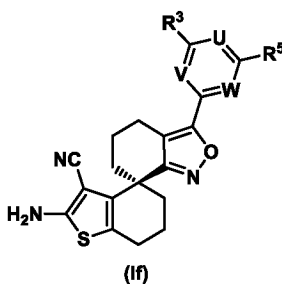
В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (Ie) или его соли



, где

5 V, U, W, R³ и R⁵ являются такими, как определено в данной заявке.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (If) или его соли



, где

V, U, W, R³ и R⁵ являются такими, как определено в данной заявке.

10 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где по меньшей мере один из W, V и U означает азот.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

15 W означает азот (-N=);

V означает азот (-N=);

U означает =C(R¹¹)-;

R¹¹ выбирают из водорода, галогена и C₁₋₄алкокси.

20 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

W означает -CH=;

V означает азот (-N=);

U означает =C(R¹¹)-;

R¹¹ выбирают из водорода, галогена и C₁₋₄алкокси.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

V означает -CH=;

W означает азот (-N=);

5 **U** означает =C(**R¹¹**)-;

R¹¹ выбирают из водорода, галогена и C₁₋₄алкокси.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R¹¹ выбирают из водорода, фтора, хлора и -O-CH₃.

10 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

V означает азот (-N=);

W означает -CH=;

U означает азот (-N=).

15 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

W означает азот (-N=);

V означает -CH=;

U означает азот (-N=).

20 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

W означает -CH=;

V означает -CH=;

U означает азот (-N=).

25 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

W означает азот (-N=);

V означает азот (-N=);

U означает азот (-N=).

30 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

W означает азот (-N=);

V означает азот (-N=);

U означает =C(**R¹¹**)-;

R^{11} выбирают из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси;

или где

V означает азот (-N=);

W означает -CH=;

5 **U** означает азот (-N=).

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

10 R^5 означает 6-11 членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или 5-6 членного гетероцикла, где C_{1-6} алкил необязательно замещен циклопропилем.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

15 R^5 означает 7-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила.

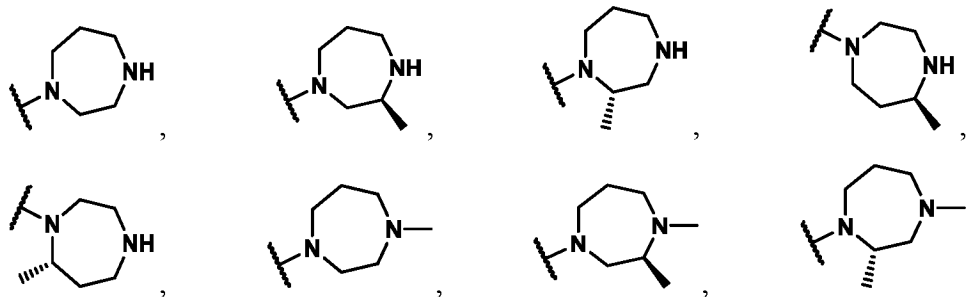
В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

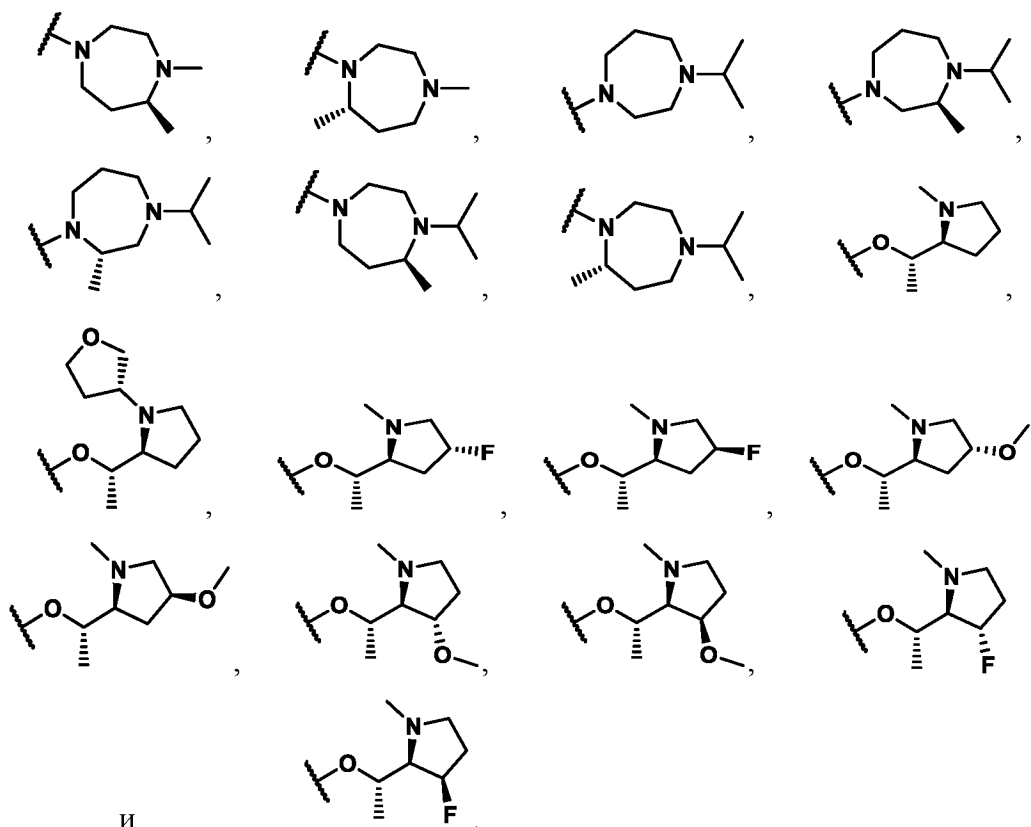
20 R^5 означает -O- C_{1-6} алкил, замещенный 5-8 членным гетероциклином, где 5-8 членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{12} ,

каждый R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена и 5 членного гетероцикла.

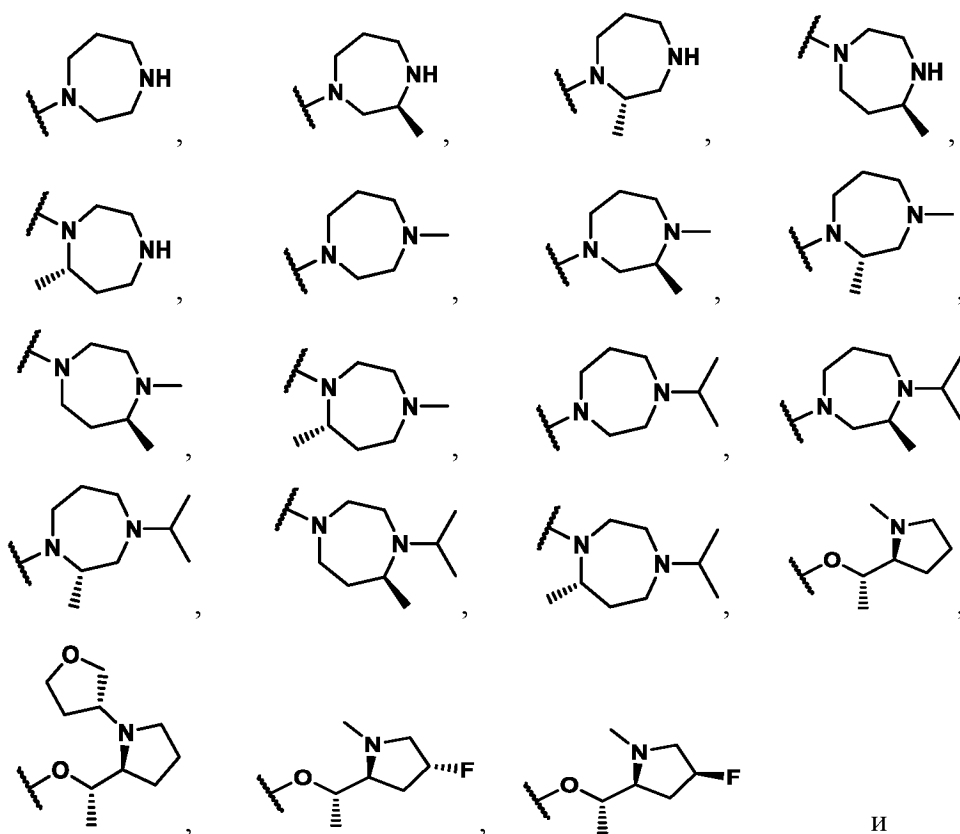
25 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

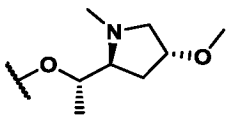
R^5 выбирают из группы, состоящей из





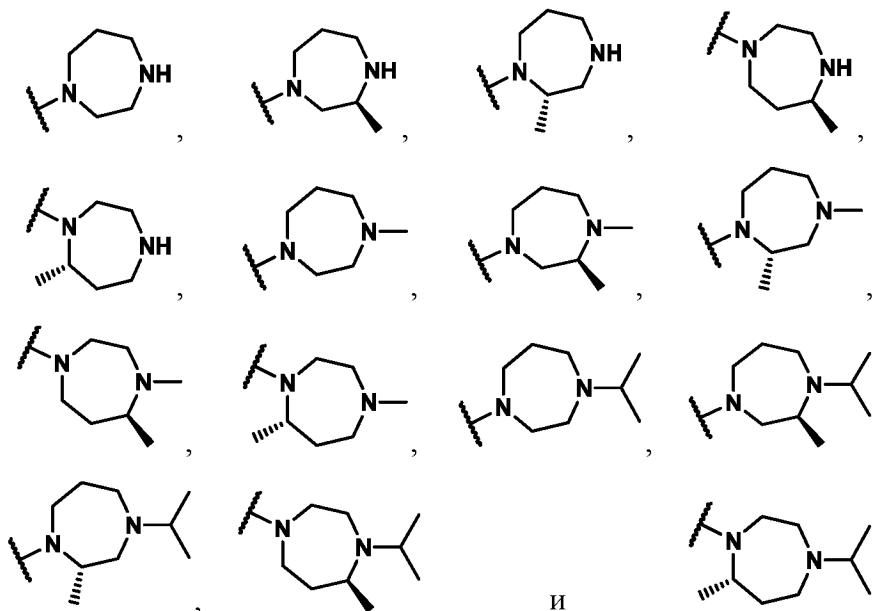
В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где R^5 выбирают из группы, состоящей из





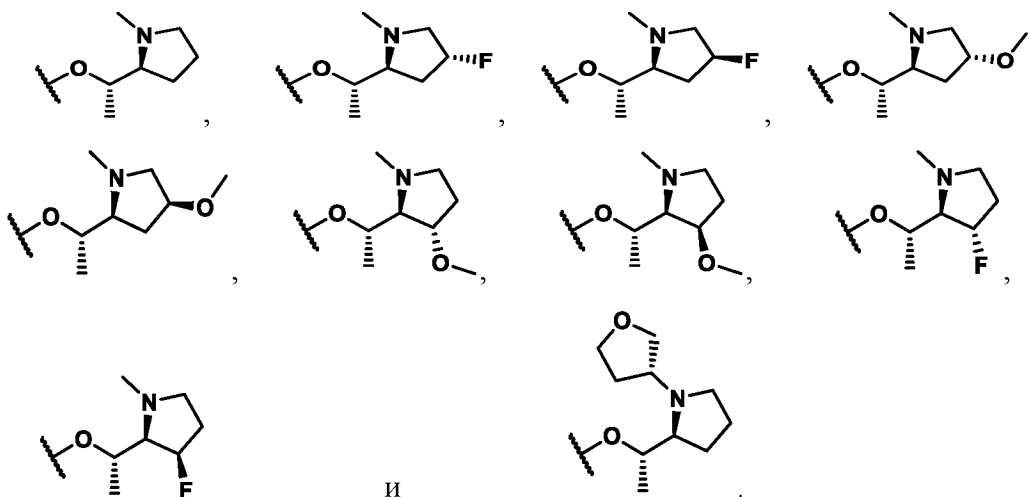
В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^5 выбирают из группы, состоящей из



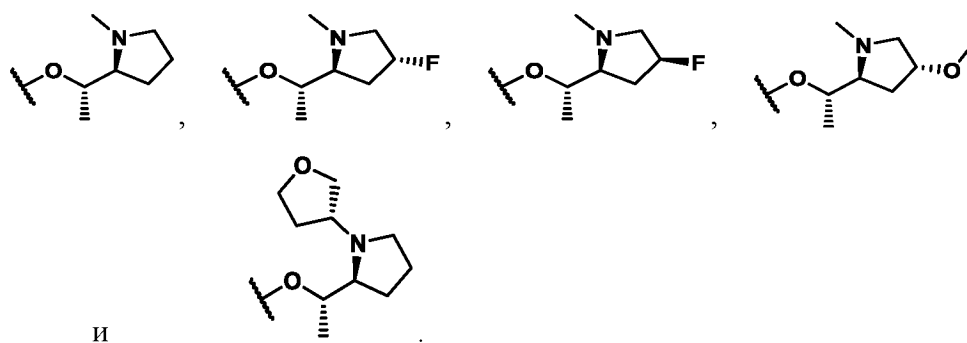
5 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^5 выбирают из группы, состоящей из



В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

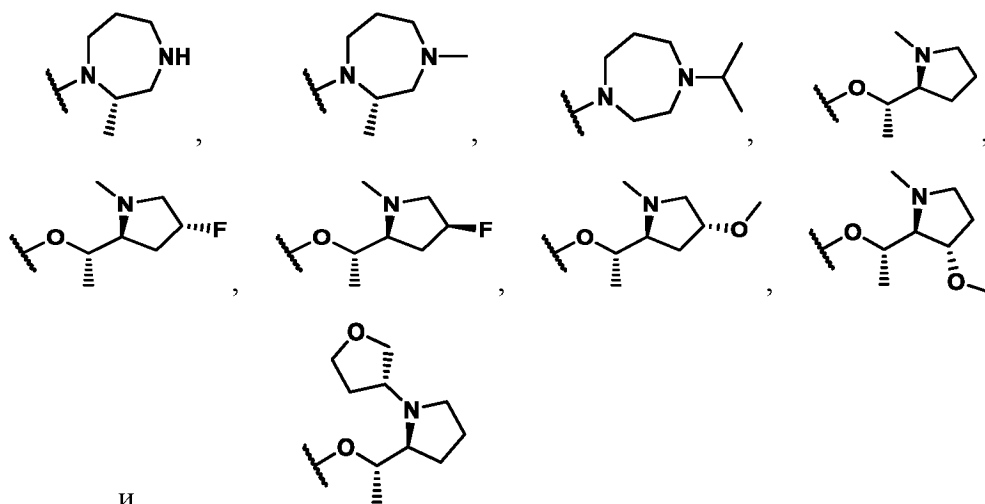
R^5 выбирают из группы, состоящей из



и

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^5 выбирают из группы, состоящей из



и

5 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N_3$, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 10 C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и 15 двухвалентного заместителя $=O$;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, фенила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный

гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^{10}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N_3$, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^8$, $-NR^8R^8$, галогена, $-CN$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^{10}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где R^3 выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и $-N_3$.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где R^3 выбирают из группы, состоящей из хлора, метила, $-CF_3$ и $-N_3$.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где 3-11 членный гетероциклил,

C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкокси, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя =O;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ и $-C(O)NR^{10}R^{10}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила и 3-11 членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, C_{1-6} алкокси, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя =O;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из OR^{10} ;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 означает $-OH$ или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

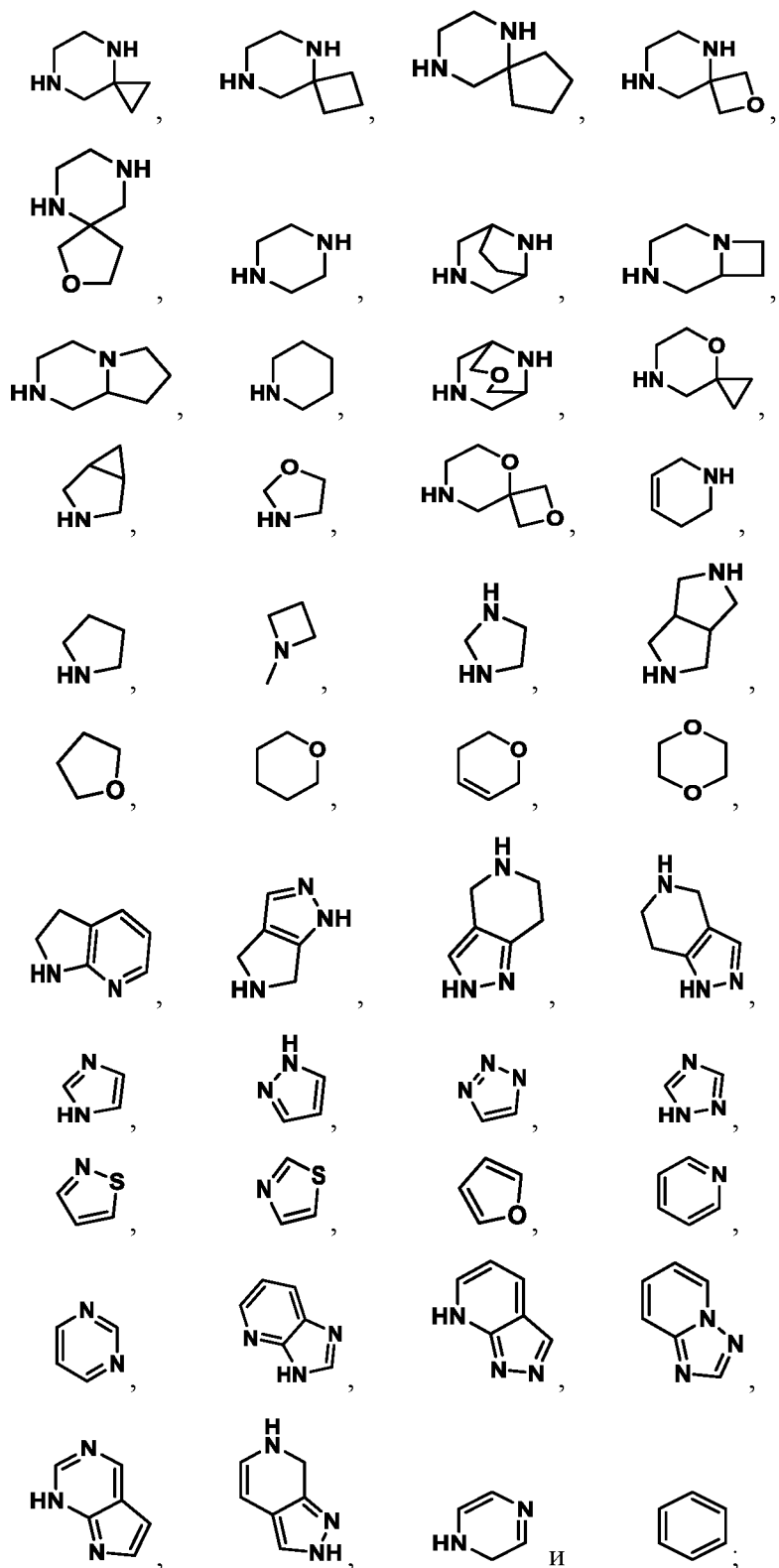
каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 означает $-OH$ или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из



каждая группа из которых присоединена к остальной части формулы (I),

5 (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If) в любом положении кольца путем удаления

атома водорода, и необязательно и независимо замещена одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 , где

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

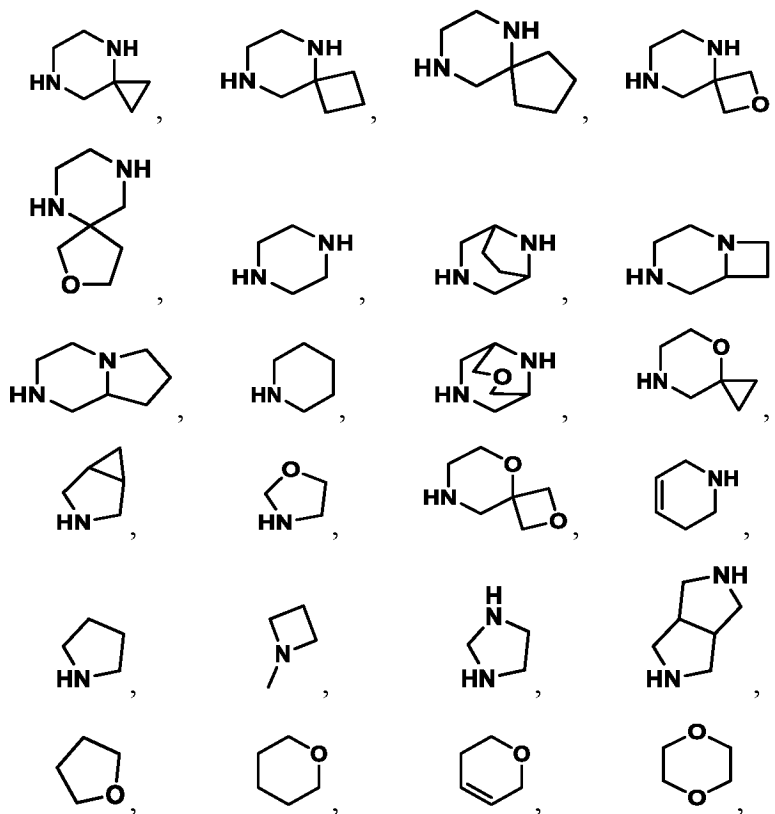
каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

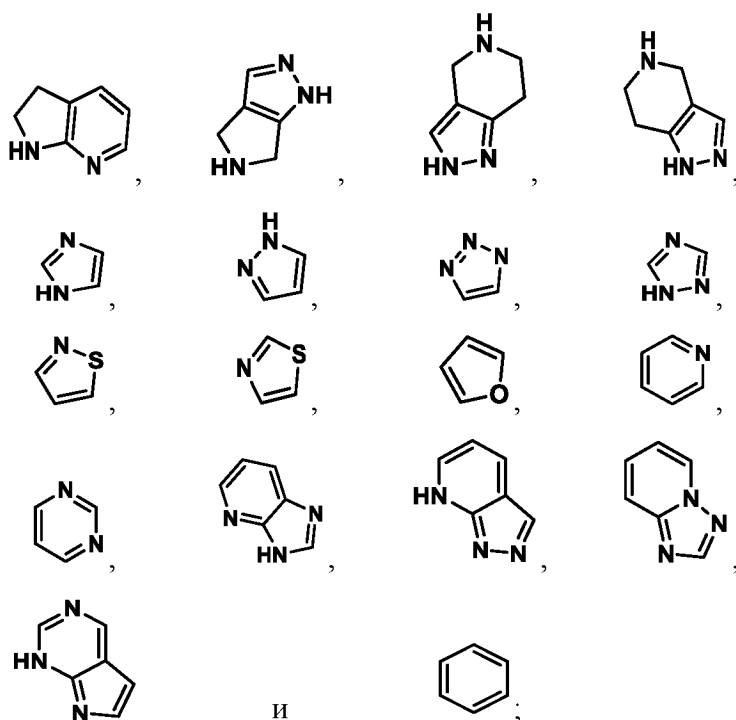
каждый R^9 означает $-OH$ или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*) (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из





и



каждая группа из которых необязательно и независимо замещена одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 , где

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^8$, $-NR^8R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

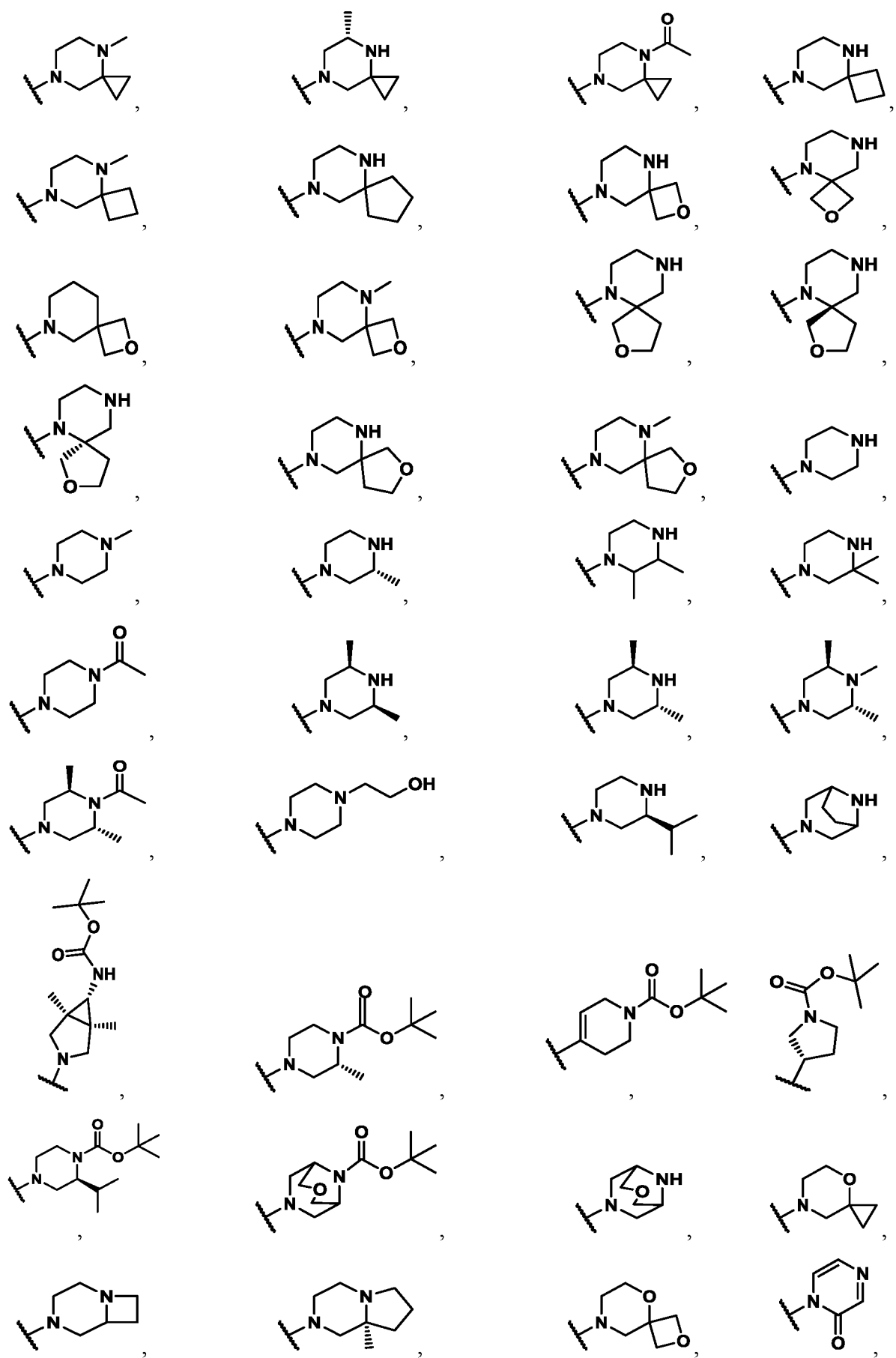
каждый R^9 означает $-OH$ или C_{1-6} алкокси;

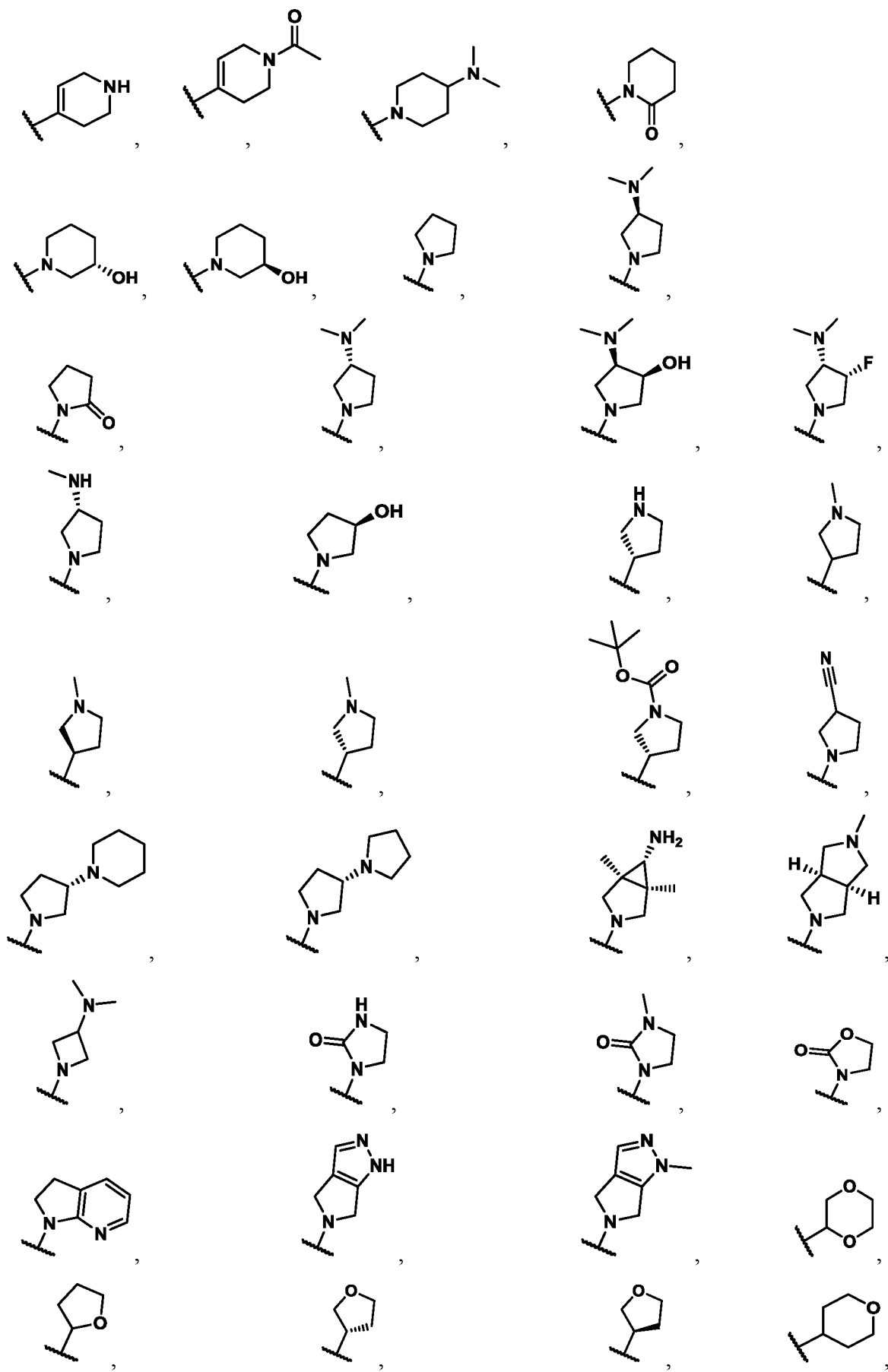
каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

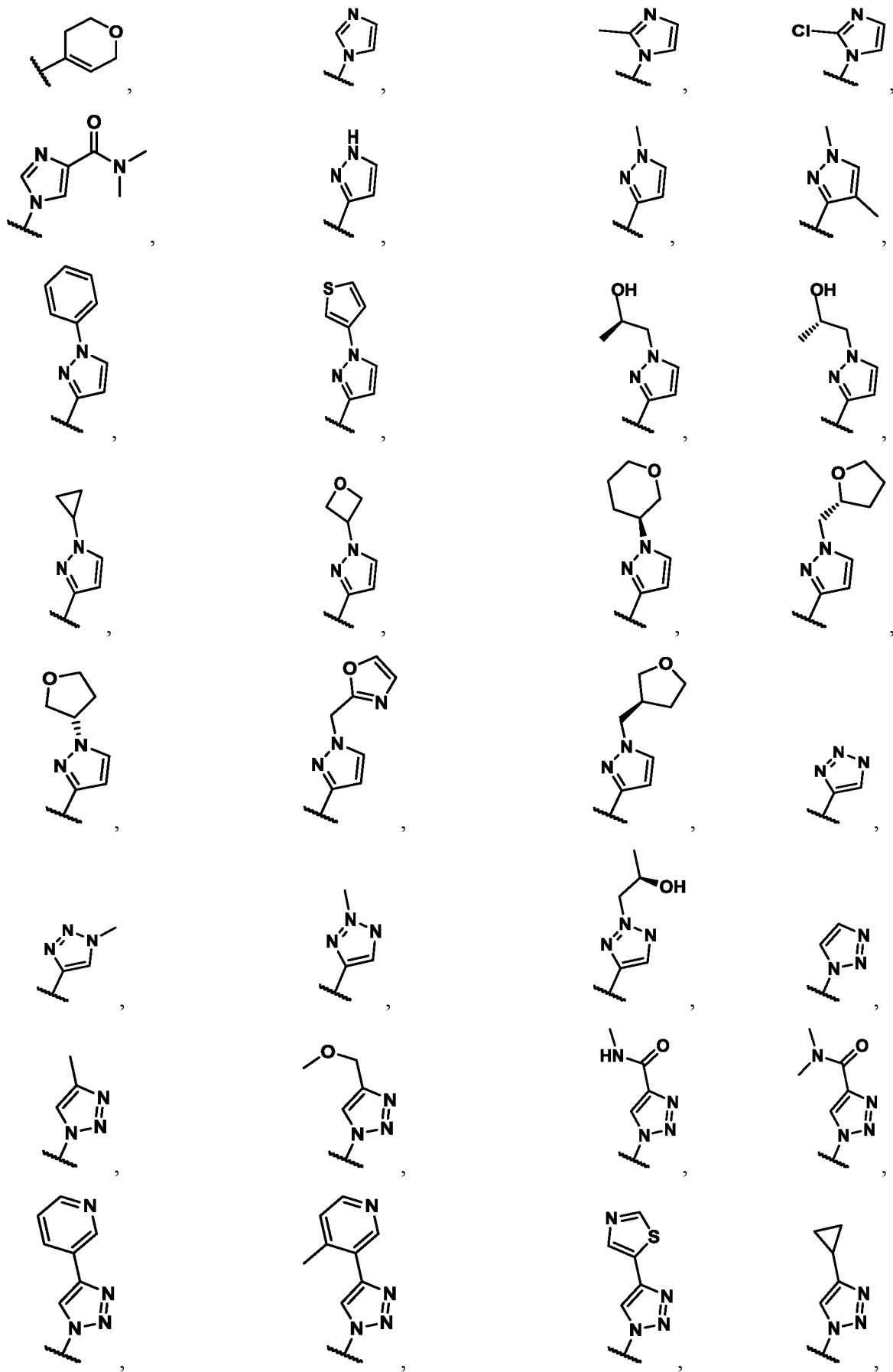
В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

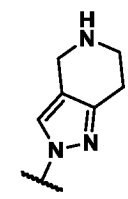
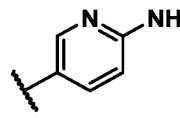
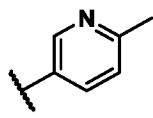
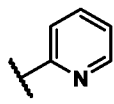
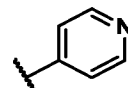
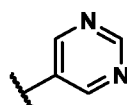
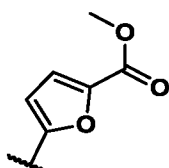
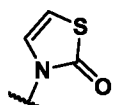
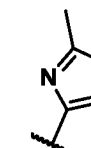
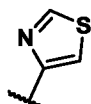
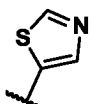
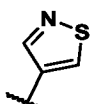
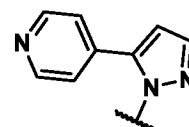
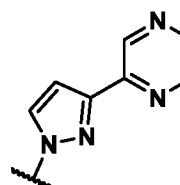
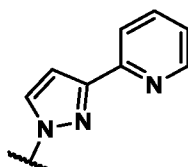
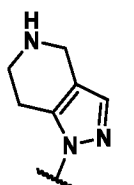
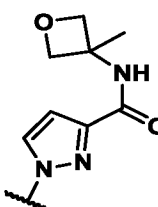
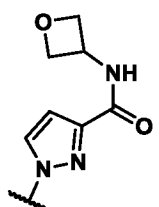
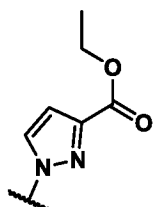
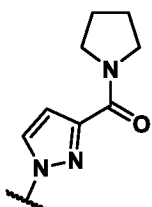
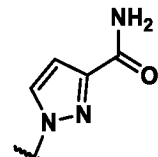
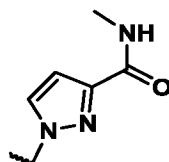
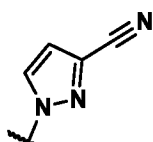
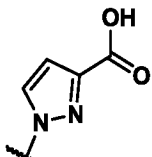
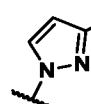
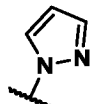
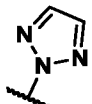
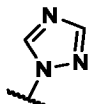
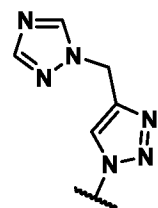
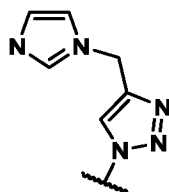
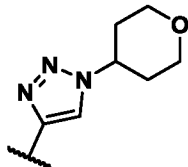
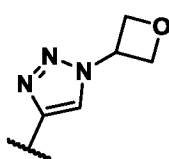
R^3 выбирают из группы, состоящей из

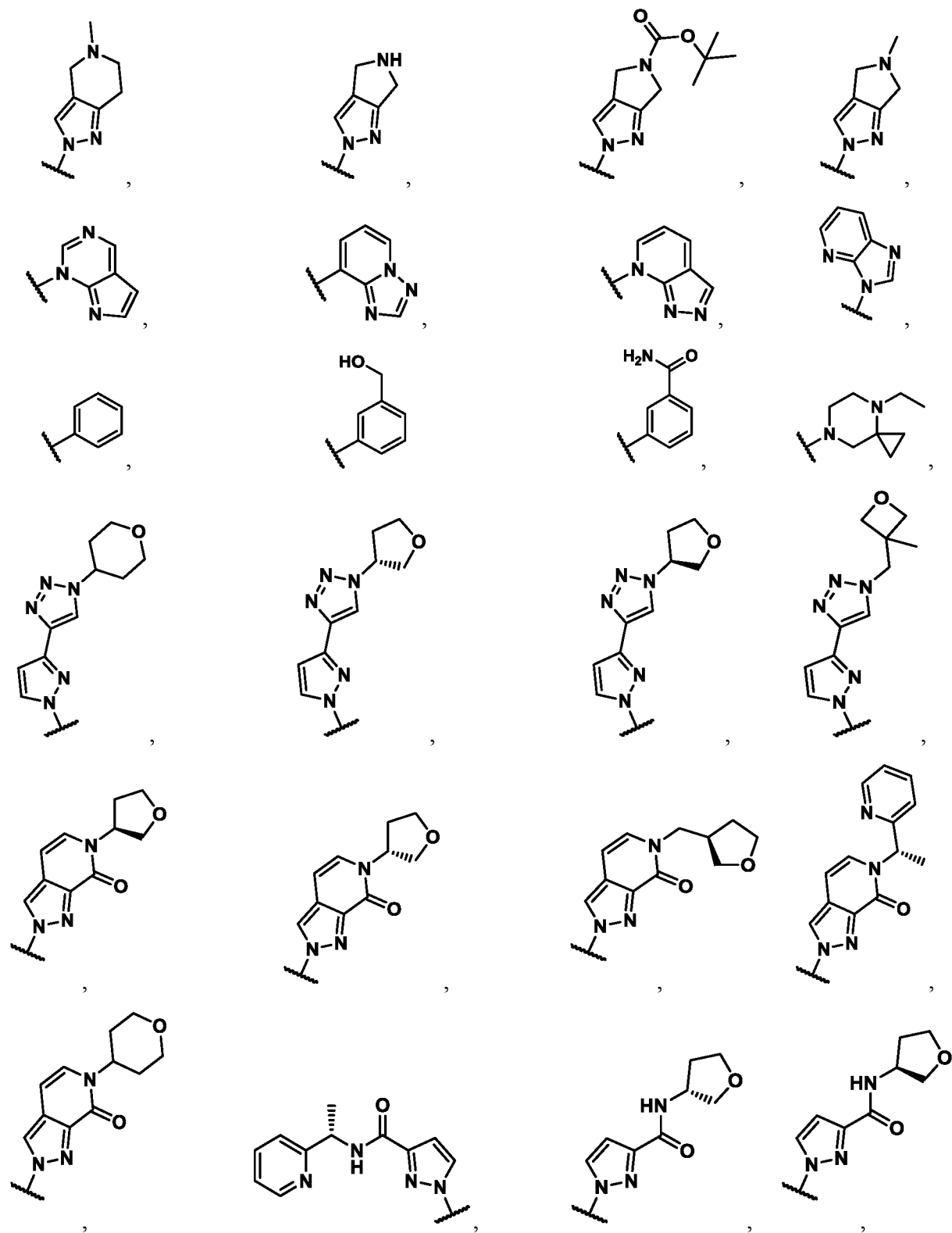


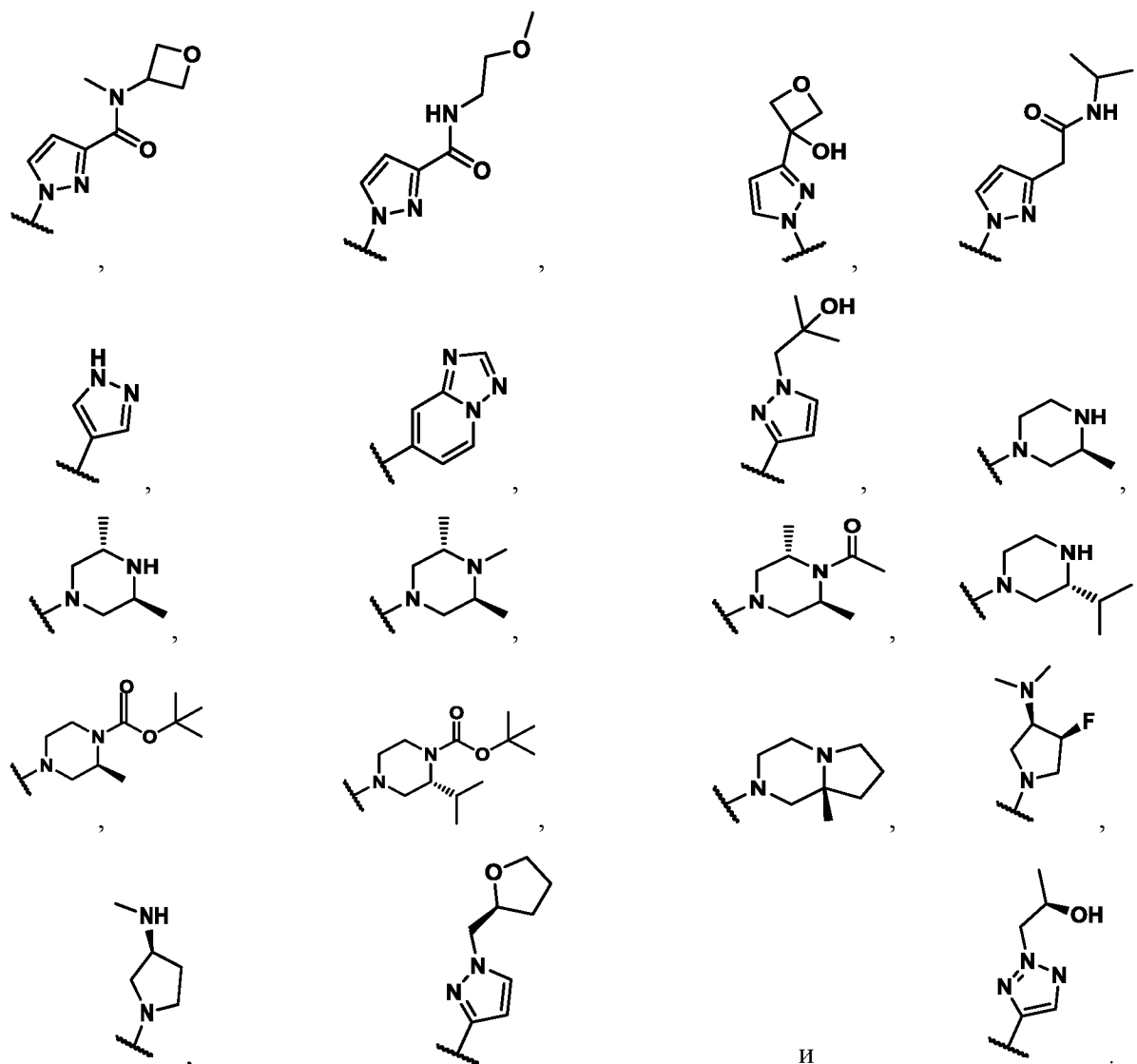












В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 означает 3-11 членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

5 каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из -OH, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)R^8$ и двухвалентного заместителя =O;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероцикла, и 5-10 членного гетероарила.

10 В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 означает 3-11 членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из -ОН, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)R^8$ и двухвалентного заместителя =О;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 означает азотсодержащий 5 членный гетероциклил, необязательно и независимо замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из -ОН, C_{1-6} алкокси, $-NR^8R^8$, галогена, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя =О;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и 3-11 членного гетероциклила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 означает кислородсодержащий 3-11 членный гетероциклил.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 5-10 членного гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -ОН, C_{1-6} алкокси, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$ и двухвалентного заместителя =О;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{10} ;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 5-10 членного гетероарила, необязательно замещенного одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -OH, C_{1-6} -алкокси, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$ и двухвалентного заместителя =O;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} -алкил, 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{10} ;


каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 означает 5-10 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C(=O)NR^8R^8$;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила и 3-11 членного гетероциклила, где C_{1-6} -алкил необязательно замещен 3-11 членным гетероциклилом.

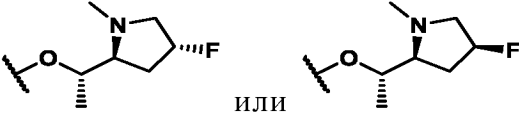
В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 означает , оба из которых необязательно и независимо замещены C_{1-6} -алкилом;

W означает азот (-N=);

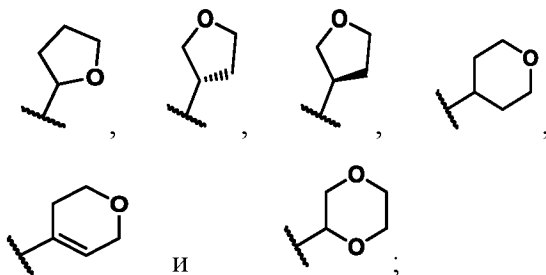
V означает азот (-N=);

U означает $-C(R^{11})=$; где R^{11} означает водород или фтор; и

R^5 означает .

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из

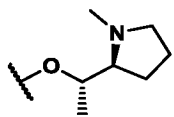


W означает азот (-N=);

5 **V** означает азот (-N=);

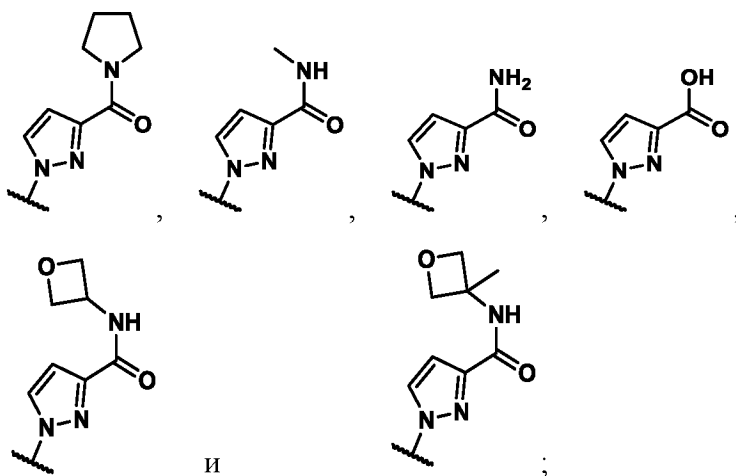
U означает -CH=;

R^5 означает



В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

10 R^3 выбирают из группы, состоящей из

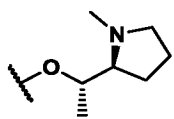


W означает -N=;

V означает -N=;

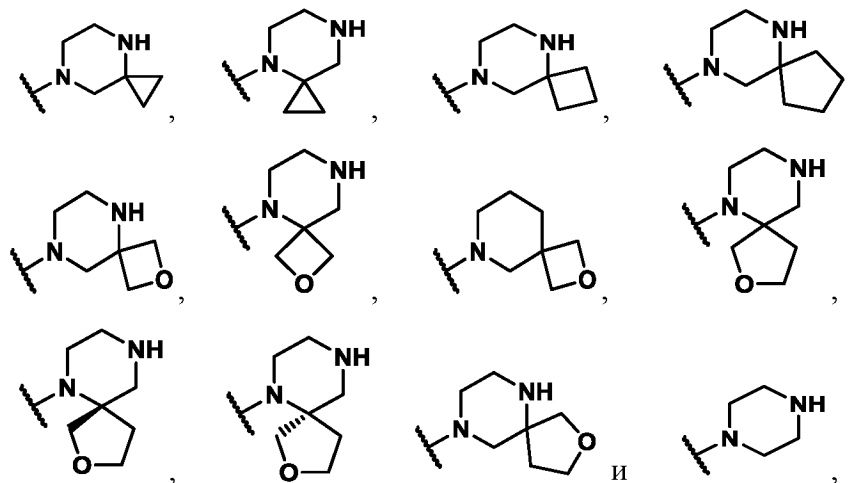
U означает -CH=;

R^5 означает



В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

R^3 означает 3-11 членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



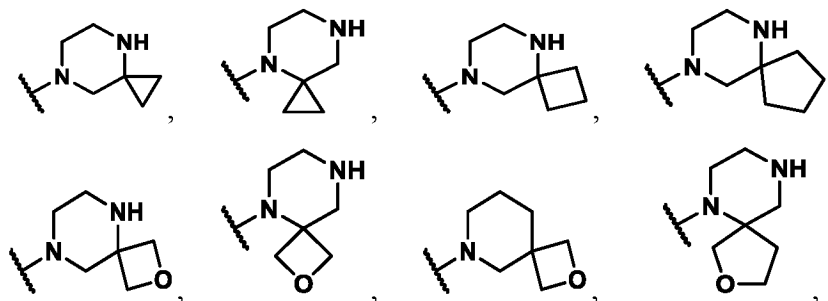
5 причем каждый 3-11 членный гетероцикл из указанных выше необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

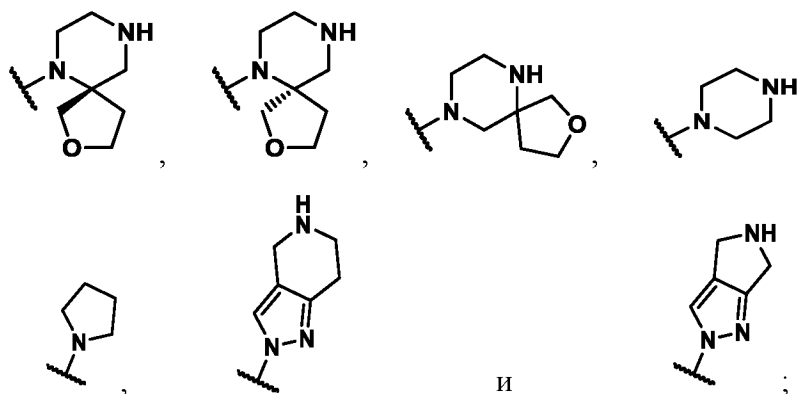
каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из -ОН, C_{1-6} -алкокси, $-C(=O)R^8$ и двухвалентного заместителя =O;

10 каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{3-10} -циклоалкила, 3-11 членного гетероцикла и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его соли, где

15 R^3 означает 3-11 членный гетероцикл или 8-9 членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из





причем каждый 3-11 членный гетероцикл или 8-9 членный гетероарил из указанных выше необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

5 каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^8$, $-NR^8R^8$, галогена, $-CN$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

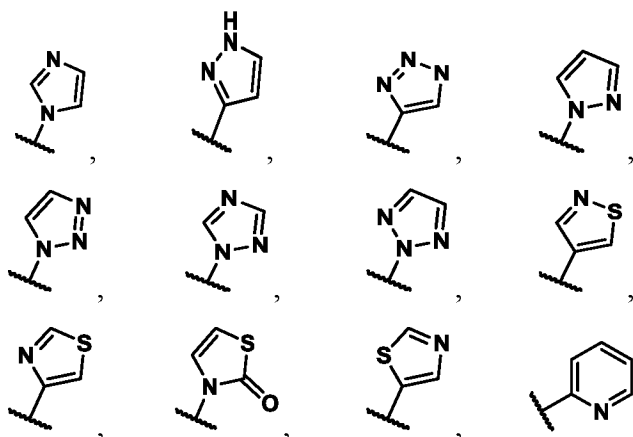
каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероцикла, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

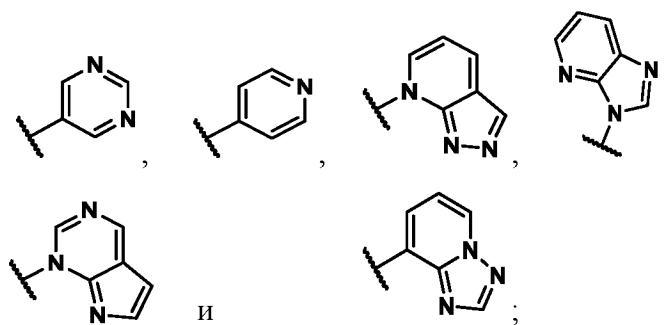
каждый R^9 означает $-OH$ или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероцикла и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 означает 5-10 членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из





причем каждый 5-10 членный гетероарил из указанных выше необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

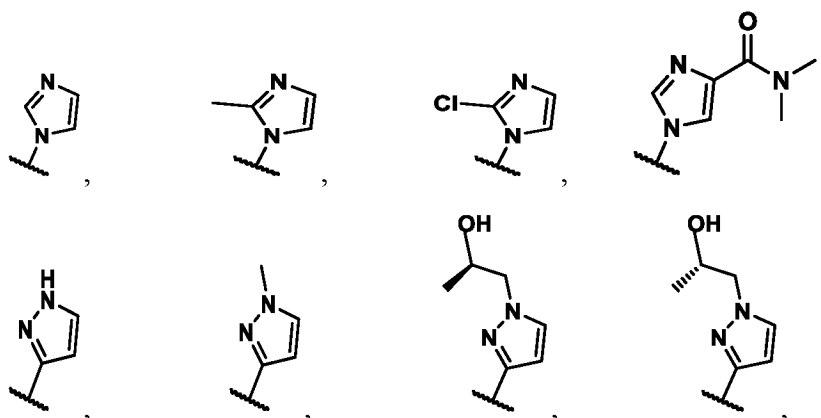
каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

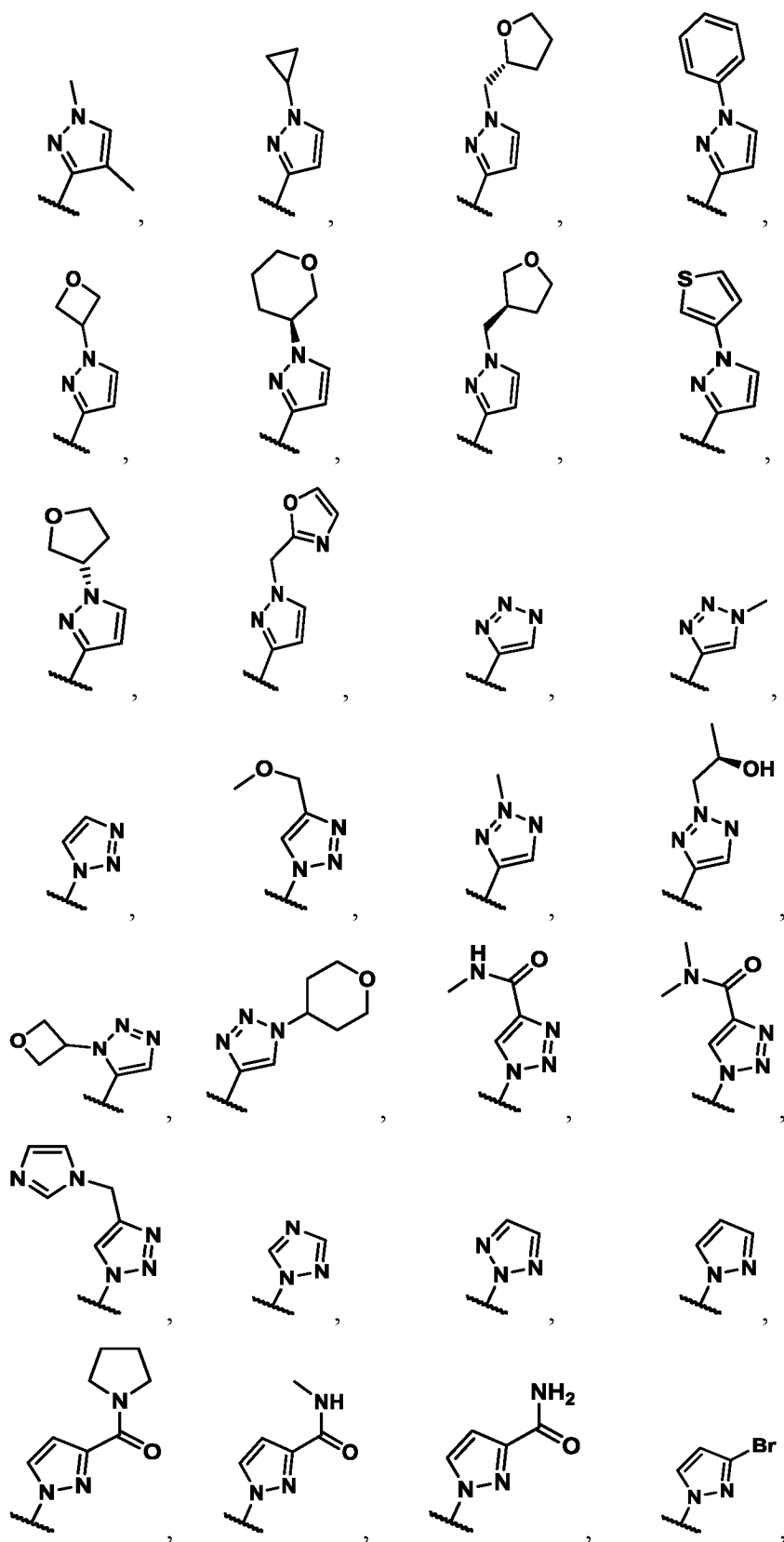
каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 ;

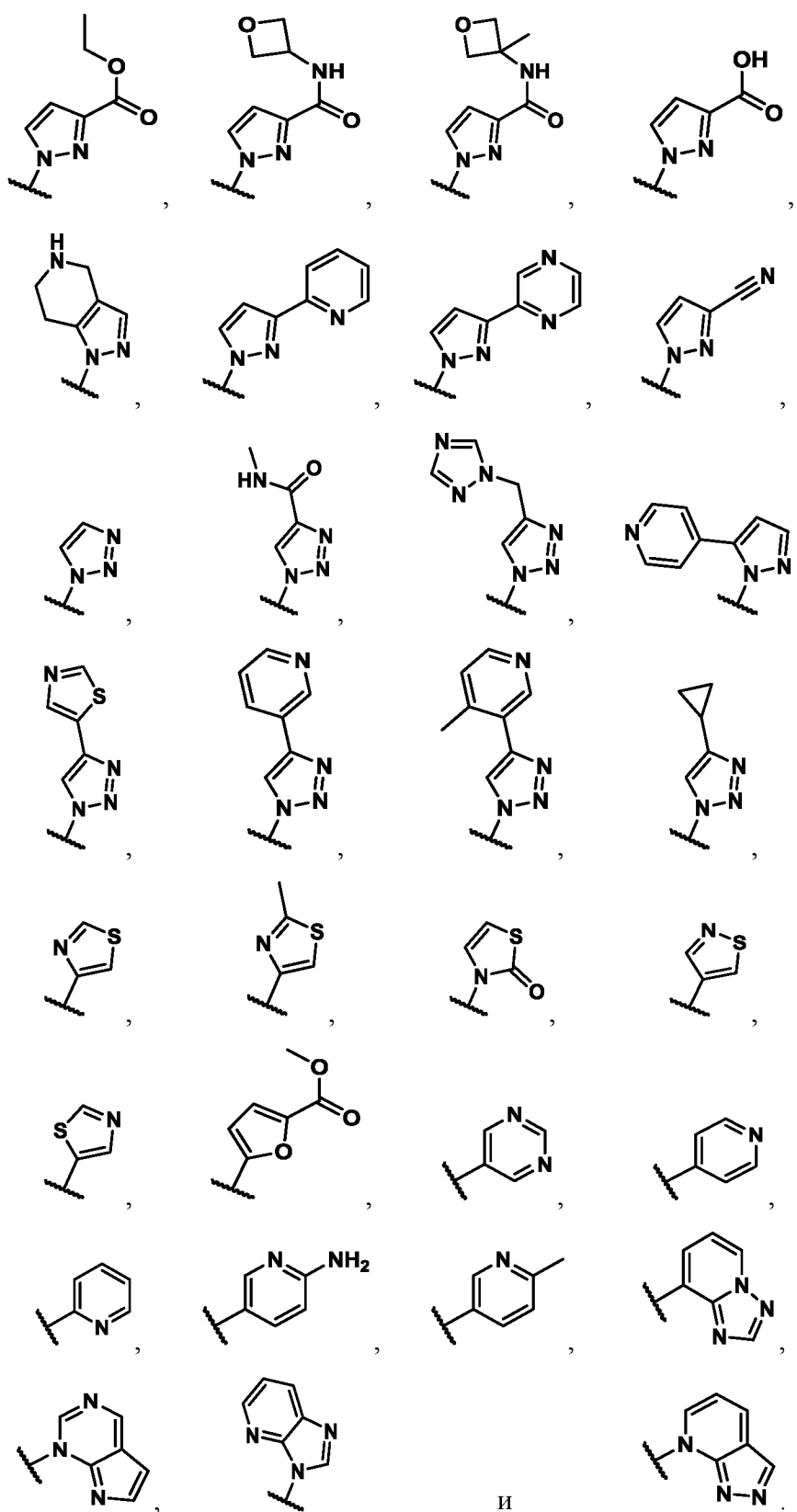
каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила.

В другом аспекте, изобретение относится к соединению формулы (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его соли, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из







Предпочтительные варианты осуществления изобретения представляют собой приведенные в качестве примера соединения I-1 - I-61, II-1 - II-214 и любое их подмножество.

В частности, предпочтительные варианты осуществления изобретения представляют собой приведенные в качестве примера соединения **I-1 - I-45**, **II-1 - II-178** и любое их подмножество.

5 Следует понимать, что любые два или большее число аспектов и/или предпочтительных вариантов осуществления формулы **(I)** или ее подформул можно комбинировать любым способом, приводящим к химически стабильной структуре, с получением дополнительных аспектов и/или предпочтительных вариантов осуществления формулы **(I)** или ее подформул.

10 Настоящее изобретение дополнительно относится к гидратам, сольватам, полиморфам, метаболитам, производным, стереоизомерам и пролекарствам соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все его варианты осуществления).

15 Настоящее изобретение дополнительно относится к гидрату соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все его варианты осуществления).

Настоящее изобретение дополнительно относится к сольвату соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все его варианты осуществления).

20 Соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все их варианты осуществления), которые, например, несут сложноэфирные группы, являются потенциальными пролекарствами, сложноэфирный фрагмент которых расщепляется в физиологических условиях, и также являются частью изобретения.

25 Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все его варианты осуществления).

30 Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все его варианты осуществления) с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

Фармацевтические композиции

Дополнительным объектом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)**

или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте указанная фармацевтическая композиция необязательно содержит одно или несколько других фармакологически активных веществ.

5 Указанное одно или несколько других фармакологически активных веществ могут представлять собой фармакологически активные вещества или партнеры для комбинирования в соответствии с определением в настоящей заявке.

Подходящие фармацевтические композиции для введения соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** в соответствии с изобретением
10 будут очевидны специалистам в данной области техники и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, суспензии – особенно растворы, суспензии или другие смеси для инъекции (п/к, в/в, в/м) и инфузии (инъекционные лекарственные формы) – эликсиры, сиропы, саше, эмульсии, ингаляционные препараты или
15 диспергируемые порошки. Содержание соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** должно находиться в диапазоне от 0.1 до 90 мас.%, предпочтительно от 0.5 до 50 мас.% в перерасчете на всю композицию, т.е. в количествах, достаточных для достижения диапазона дозировок, указанного ниже. Указанные дозы могут, при необходимости, вводиться несколько раз в
20 день.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** с известными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, например,
инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами,
25 поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Таблетки с покрытием можно получить соответствующим образом путем покрытия ядер, изготовленных аналогично таблеткам, вспомогательными веществами, обычно используемыми для покрытий таблеток, например,
30 коллидоном или шеллаком, гуммиарабиком, тальком, диоксидом титана или сахаром. Для достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Точно так же покрытие таблеток может состоять из нескольких слоев для достижения

отсроченного высвобождения, возможно, с использованием вспомогательных веществ, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие одно или несколько соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными веществами, могут содержать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например, ароматизатор, такой как ванилин или экстракт апельсина. Они также могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспензионные адъюванты или загустители, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, смачивающие средства, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как *n*-гидроксибензоаты.

Растворы для инъекции и инфузии готовят обычным способом, например, с добавлением вспомогательных веществ, таких как изотонические средства, консерванты, такие как *n*-гидроксибензоаты, или стабилизаторы, такие как соли щелочных металлов с этилендиаминтетрауксусной кислотой, необязательно с использованием эмульгаторов и/или диспергаторов, в то же время, если в качестве разбавителя используется вода, например, органические растворители могут необязательно использоваться в качестве сольватирующих средств или растворяющих добавок, и переноситься во флаконы для инъекций или ампулы или инфузионные флаконы.

Капсулы, содержащие одно или несколько соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными веществами, можно, например, получить путем смешивания соединений/активного(-ых) вещества(веществ), с инертными вспомогательными веществами, такими как лактоза или сорбит, и упаковки их в желатиновые капсулы.

Подходящие суппозитории можно изготовить, например, путем смешивания со вспомогательными веществами, предусмотренными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или их производные.

Вспомогательные веществ, которые можно использовать, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла

(например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, порошки из природных минералов (например, каолины, глины, тальк, мел), порошки из синтетических минералов (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные растворы, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Фармацевтические композиции вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или трансдермальным путем, наиболее предпочтительно пероральным путем. Таблетки для перорального введения, конечно, могут содержать, кроме вышеупомянутых вспомогательных веществ, дополнительные вспомогательные вещества, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, вместе с различными вспомогательными веществами, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п. Кроме того, в процессе таблетирования можно одновременно использовать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий активные вещества можно комбинировать с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к упомянутым выше вспомогательным веществам.

Для парентерального применения можно использовать растворы активных веществ с подходящими жидкими вспомогательными веществами.

Диапазон дозировок соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, применяемых в сутки, обычно составляет от 1 мг до 2000 мг, предпочтительно от 250 до 1250 мг.

Однако, иногда может возникнуть необходимость отступить от указанных количеств, в зависимости от массы тела, возраста, пути введения, тяжести заболевания, индивидуальной реакции на лекарство, природы его состава и времени или интервала, в течение которого вводят лекарственный препарат (непрерывное или периодическое лечение одной или несколькими дозами в день). Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно применять меньшее количество, чем минимальная доза, указанная выше, тогда как в других случаях может потребоваться превышение верхнего предела. При введении

больших количеств, может оказаться целесообразным разделением их на несколько меньших доз, распределенных на протяжении дня.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно (предпочтительно одно) соединение формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, содержащие такое соединение и соли, также можно вводить совместно с другими фармакологически активными веществами, например, с другими противоопухолевыми соединениями (например, химиотерапевтическими), т.е. применять в комбинации (см. комбинированное лечение ниже).

Элементы таких комбинаций могут вводиться (зависимо или независимо) методами, привычными для специалиста в данной области, и так же, как они применяются в монотерапии, например, пероральным, энтеральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутривенным, внутривенным, чрескожным путем введения или с помощью подкожной инъекции или имплантата), назальным, вагинальным, ректальным или местным путем введения, и могут быть составлены, по отдельности или вместе, в подходящих составах единиц дозирования, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для каждого пути введения.

Комбинации можно вводить в виде терапевтически эффективных однократных или разделенных суточных доз. Активные компоненты комбинаций можно вводить в таких дозах, которые терапевтически эффективны при монотерапии, или в таких дозах, которые ниже доз, применяемых при монотерапии, но при комбинировании приводят к желаемому (совместному) терапевтически эффективному количеству.

Однако, когда комбинированное применение двух или большего числа активных веществ или компонентов приводит к синергетическому эффекту, также может оказаться возможным уменьшить количество одного, нескольких или всех вводимых веществ или компонентов, при этом все еще достигая желаемого терапевтического действия. Это может быть полезно, например, для

предотвращения, ограничения или уменьшения любых нежелательных побочных эффектов, которые связаны с применением одного или нескольких веществ или компонентов, когда они применяются в их обычных количествах, при этом все еще получая желаемый фармакологический или терапевтический эффект.

5 Таким образом, в дополнительном аспекте изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько (предпочтительно одно или два, наиболее предпочтительно одно) других фармакологически активных веществ.

10 В дополнительном аспекте изобретение также относится к фармацевтическому препарату, содержащему соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько (предпочтительно одно или два, наиболее предпочтительно одно) других фармакологически активных веществ.

15 Фармацевтические композиции для совместного введения или применения в комбинации также могут быть предоставлены в форме набора.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретение также относится к набору, включающему

- первую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

- вторую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую другое фармакологически активное вещество и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В одном аспекте такой набор включает третью фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую еще одно другое фармакологически активное вещество и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

30 ***Медицинские применения – Методы лечения***

Показания – группы пациентов

Настоящее изобретение направлено на соединения, ингибирующие KRAS, предпочтительно KRAS, мутированный по остатку 12, такие как ингибиторы KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A и KRAS G12R,

предпочтительно ингибиторы KRAS G12C и/или KRAS G12D, или ингибиторы, селективные в отношении KRAS G12D, а также соединения, ингибирующие KRAS дикого типа, предпочтительно амплифицированный, KRAS, мутированный по остатку 13, такой как KRAS G13D, или KRAS, мутированный по остатку 61, такой как KRAS Q61H. В частности, соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** (включая все их варианты осуществления) потенциально пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний, опосредованных KRAS, предпочтительно KRAS, мутированным по остатку 12, например, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, более предпочтительно G12D, или амплификацией KRAS дикого типа, или KRAS, мутированным по остатку 13, например, KRAS G13D, или KRAS, мутированным по остатку 61, таким как KRAS Q61H.

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения человека или животного.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний, опосредованных KRAS, предпочтительно KRAS, мутированным по остатку 12, например, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, более предпочтительно G12D, или амплификацией KRAS дикого типа, или KRAS, мутированным по остатку 13, например, KRAS G13D.

В дополнительном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний, опосредованных KRAS, предпочтительно KRAS, мутированным по остатку 12, например, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, более предпочтительно G12D, или амплификацией KRAS дикого типа, или KRAS, мутированным по остатку 13, например, KRAS G13D.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения заболеваний и/или состояний, опосредованных KRAS, предпочтительно KRAS, мутированным по остатку 12, например, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, более предпочтительно G12D, или амплификацией KRAS дикого типа, или KRAS, мутированным по остатку 13, например, KRAS G13D, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования у человека или животного.

В дополнительном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

Предпочтительно, злокачественное новообразование в соответствии с определением в настоящей заявке (выше или ниже) включает мутацию KRAS. В частности, KRAS мутации включают, например, мутации гена *KRAS* и белка KRAS, такие как сверхэкспрессированный KRAS, амплифицированный *KRAS* или KRAS, KRAS, мутированный по остатку 12, KRAS, мутированный по остатку 13, KRAS, мутированный по остатку 61, KRAS, мутированный по остатку 146, в частности KRAS G12A, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12S, KRAS G13C, KRAS G13D, KRAS G13V, KRAS Q61H, KRAS Q61E,

KRAS Q61P, KRAS A146P, KRAS A146T, KRAS A146V. KRAS может представить одну или несколько из этих мутаций/альтераций.

Предпочтительно, злокачественное новообразование в соответствии с определением в настоящей заявке (выше или ниже) включает мутацию BRAF в дополнение к мутации KRAS или альтернативно к ней. Указанная мутация BRAF, в частности, представляет собой мутацию BRAF класса III, например, согласно определению, приведенному в Z. Yao, Nature, 2017, **548**, 234–238.

Предпочтительно, злокачественное новообразование в соответствии с определением в настоящей заявке (выше или ниже) включает мутацию в рецепторной тирозинкиназе (RTK), включая мутации EGFR, MET и ERBB2, в дополнение к мутации KRAS или альтернативно к ней.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование содержит мутацию KRAS, причем указанную мутацию KRAS предпочтительно выбирают из группы, состоящей из следующих: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; или амплификацию KRAS дикого типа, амплификацию гена *KRAS* или сверхэкспрессию KRAS.

В дополнительном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование содержит мутацию KRAS, причем указанную мутацию KRAS предпочтительно выбирают из группы, состоящей из следующих: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; или амплификацию KRAS дикого типа, амплификацию гена *KRAS* или сверхэкспрессию KRAS.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку, где злокачественное новообразование содержит мутацию KRAS, причем указанную мутацию KRAS предпочтительно выбирают из группы,

состоящей из следующих: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D; или амплификацию KRAS дикого типа, амплификацию гена *KRAS* или сверхэкспрессию KRAS.

5 В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование содержит мутацию KRAS G12D.

10 В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование содержит мутацию KRAS G12V.

15 В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование содержит мутацию KRAS G13D.

20 В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где злокачественное новообразование содержит амплифицированный KRAS дикого типа.

25 Другой аспект основан на выявлении связи между KRAS-статусом пациента и потенциальной восприимчивостью к лечению соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If). Ингибитор KRAS, такой как соединение формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), затем можно успешно применять для лечения пациентов с заболеванием, зависимым от KRAS, которое может быть стойким к другим методам лечения. Таким образом, это
30 предоставляет возможности, способы и инструменты для отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), особенно пациентов со злокачественными новообразованиями. Отбор основан на том, обладают ли подлежащие лечению опухолевые клетки диким типом, предпочтительно амплифицированным, или KRAS, мутированным по остатку 12,

предпочтительно гену G12C, G12D или G12V, или KRAS, мутированным по остатку 13, предпочтительно гену G13D. Таким образом, статус гена KRAS можно использовать в качестве биомаркера для указания того, что выбор лечения соединением формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** может
5 быть выгодным.

В соответствии с одним аспектом, предлагается способ отбора пациента для лечения соединением формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, где способ включает

- получение образца, содержащего опухолевые клетки, от пациента;
- 10 • определение того, кодирует ли ген KRAS в образце, содержащем опухолевые клетки пациента, белок KRAS дикого типа (глицин в положении 12) или мутантный (цистеин, аспарагиновая кислота, валин, аланин или аргинин в положении 12, аспарагиновая кислота в положении 13, амплификация и/или сверхэкспрессия); и
- 15 • отбор пациента для лечения соединением формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** на основании этого.

Способ может включать или исключать фактический этап выделения образца пациента.

В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими мутацию KRAS или амплификацию KRAS дикого типа.
20

В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G12C мутантный, G12D мутантный, G12V мутантный, G12A мутантный, G13D мутантный или G12R мутантный ген KRAS или амплификацию KRAS дикого типа.
25

В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G12C мутантный, G12D мутантный, G12V мутантный или G13D мутантный ген KRAS или амплификацию KRAS дикого типа.
30

В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G12D мутантный ген KRAS.

5 В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G12V мутантный ген KRAS.

10 В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G13D мутантный ген KRAS.

15 В соответствии с другим аспектом, предлагается соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими амплифицированный KRAS дикого типа или сверхэкспрессированный KRAS.

20 В соответствии с другим аспектом, предлагается способ лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G12C мутантный, G12D мутантный, G12V мутантный, G12A мутантный, G13D мутантный или G12R мутантный ген KRAS или амплификацию гена KRAS дикого типа, включающий введение эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

25 В соответствии с другим аспектом, предлагается способ лечения злокачественного новообразования с опухолевыми клетками, содержащими G12C мутантный, G12D мутантный, G12V мутантный, G12A мутантный или G12R мутантный ген KRAS или амплификацию гена KRAS дикого типа, включающий введение эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли.

30 Определение того, содержит ли опухоль или злокачественное новообразование мутацию G12C KRAS, можно выполнить путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, или путем оценки

характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS. Последовательность человеческого KRAS дикого типа известна в данной области техники. Методы обнаружения мутации в нуклеотидной последовательности KRAS известны специалистам в данной области техники. Эти методы включают, но не ограничиваются ими, анализы полиморфизма длины рестриционных фрагментов с помощью полимеразной цепной реакции (PCR-RFLP), анализы одноцепочечного конформационного полиморфизма с помощью полимеразной цепной реакции (PCR-SSCP), анализы ПЦР в режиме реального времени, ПЦР секвенирование, анализы на мутантный аллель с помощью специфической ПЦР-амплификации (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймеров, электрофорез, анализы олигонуклеотидного лигирования, анализы гибридизации, анализы с TaqMan, анализы SNP генотипирования, анализы плавления высокого разрешения и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают на наличие мутаций G12C KRAS с помощью ПЦР в режиме реального времени. В ПЦР в режиме реального времени используют флуоресцентные зонды, специфичные к мутации KRAS G12C. При наличии мутации происходит связывание зонда и обнаруживается флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления, мутацию KRAS G12C идентифицируют с использованием метода прямого секвенирования конкретных областей (например, экзона 2 и/или экзона 3) в гене KRAS. Этот метод позволит выявить все возможные мутации в секвенируемой области. Методы обнаружения мутации в белке KRAS известны специалистам в данной области техники. Эти методы включают, но не ограничиваются ими, детектирование мутанта KRAS с использованием связывающего средства (например, антитела), специфичного к мутантному белку, электрофорез белков, вестерн-блоттинг и прямое секвенирование пептидов.

В методах определения того, содержит ли опухоль или злокачественное новообразование мутацию G12C KRAS, можно использовать различные образцы. В некоторых вариантах осуществления, образец берут у субъекта, имеющего опухоль или злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец свежей опухоли/злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой замороженный образец опухоли/злокачественного новообразования. В некоторых вариантах

осуществления, образец представляет собой фиксированный формалином образец, залитый парафином. В некоторых вариантах осуществления, образец обрабатывают до получения клеточного лизата. В некоторых вариантах осуществления, образец обрабатывают до получения ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой жидкую биопсию и тест проводят на образце крови для поиска раковых клеток из опухоли, которые циркулируют в крови, или фрагментов ДНК из опухолевых клеток, которые находятся в крови.

Аналогично можно определить, содержит ли опухоль или злокачественное новообразование мутации KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D и KRAS G12R, или представляет собой KRAS дикого типа, предпочтительно амплифицированный.

Предпочтительно, заболевание/состояние/злокачественное новообразование/опухоль/раковые клетки, подлежащие лечению/предотвращению с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применениями, как определено и раскрыто в данной заявке (выше и ниже), выбирают из группы, состоящей из следующих: рак поджелудочной железы, рак легких, колоректальный рак, холангиокарцинома, рак червеобразного отростка, множественная миелома, меланома, рак матки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, острая миелоидная лейкемия, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак желудка, рак шейки матки, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, диффузная крупно-В-клеточная лимфома, рак пищевода, гастроэзофагеальный рак, хроническая лимфоцитарная лейкемия, печеночноклеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, глиобластома, рак почки и саркомы.

Предпочтительно, заболевание/состояние/злокачественное новообразование/опухоль/раковые клетки, подлежащие лечению/предотвращению с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применениями, как определено и раскрыто в данной заявке (выше и ниже), выбирают из группы, состоящей из следующих: рак поджелудочной железы, рак легких, рак яичников, колоректальный рак

(CRC), рак желудка, рак пищеводно-желудочного перехода (GEJC) и рак пищевода.

В другом аспекте, заболевание/состояние/злокачественное новообразование/опухоли/раковые клетки, подлежащие лечению/предотвращению с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применениями, как определено и раскрыто в данной заявке (выше и ниже), выбирают из группы, состоящей из следующих: рак поджелудочной железы (предпочтительно аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC)), рак легких (предпочтительно немелкоклеточный рак легких (NSCLC)), рак желудка, холангиокарцинома и колоректальный рак (предпочтительно колоректальная аденокарцинома). Предпочтительно, указанный рак поджелудочной железы, рак легких, холангиокарцинома, колоректальный рак (CRC), аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC), немелкоклеточный рак легких (NSCLC) или колоректальная аденокарцинома включает мутацию KRAS, в частности, мутацию KRAS G12D или KRAS G12V. Предпочтительно (в качестве альтернативы или в комбинации с предыдущим предпочтительным вариантом осуществления), указанный немелкоклеточный рак легких (NSCLC) включает мутацию (в частности, мутацию с потерей функции) в гене *NFI*.

В другом аспекте, заболевание/состояние/злокачественное новообразование/опухоли/раковые клетки, подлежащие лечению/предотвращению с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применениями, как определено и раскрыто в данной заявке (выше и ниже), представляет(-ют) собой рак желудка, рак яичников или рак пищевода, где указанный рак желудка или рак пищевода предпочтительно выбран из группы, состоящей из следующих: аденокарцинома желудка (GAC), аденокарцинома пищевода (EAC) и рак пищеводно-желудочного перехода (GEJC). Предпочтительно, указанный рак желудка, рак яичников, рак пищевода, аденокарцинома желудка (GAC), аденокарцинома пищевода (EAC) или рак пищеводно-желудочного перехода (GEJC) включает мутацию KRAS или амплифицированный KRAS дикого типа.

Особенно предпочтительно, злокачественное новообразование, подлежащее лечению/предотвращению с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применениями, как определено и раскрыто в данной заявке (выше и ниже), выбирают из группы, состоящей из следующих:

- аденокарцинома легкого (предпочтительно немелкоклеточный рак легких (NSCLC)), содержащая мутацию KRAS в положении 12 (предпочтительно мутацию G12C, G12D, G12V, G12A, G12R), в положении 13 (предпочтительно G13D) или амплификацию KRAS дикого типа;
- колоректальная аденокарцинома, содержащая мутацию KRAS в положении 12 (предпочтительно мутацию G12C, G12D, G12V, G12A, G12R), в положении 13 (предпочтительно G13D) или амплификацию KRAS дикого типа;
- аденокарцинома поджелудочной железы (предпочтительно аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC)), содержащая мутацию RAS в положении 12 (предпочтительно мутацию KRAS и предпочтительно G12C, G12D, G12V, G12A, G12R), в положении 13 (предпочтительно G13D) или амплификацию KRAS дикого типа.

Предпочтительно, "злокачественное новообразование" в контексте настоящей заявки (выше или ниже) включает резистентное к лекарственным средствам злокачественное новообразование и злокачественное новообразование, при котором не показала эффективности одна, две или большее число линий моно- или комбинированной терапии одним или несколькими противоопухолевыми средствами. В частности, "злокачественное новообразование" (и любой его вариант) относится к любому злокачественному новообразованию (в особенности, к видам злокачественного новообразования, определенным выше и ниже), которое резистентно к лечению ингибитором KRAS G12C.

Уже сообщалось о различных механизмах устойчивости. Например, в следующих статьях описывается резистентность у пациентов после лечения ингибитором KRAS G12C: (i) Awad MM, Liu S, Rybkin, II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, и др. Acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition in cancer. N Engl J Med 2021;384:2382-93, и (ii) Tanaka N, Lin JJ, Li C, Ryan MB, Zhang J, Kiedrowski LA, и др. Clinical acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition through a novel

KRAS switch-II pocket mutation и polyclonal alterations converging on RAS-MAPK reactivation. Cancer Discov 2021;11:1913-22.

В другом аспекте заболевание/состояние/злокачественное новообразование/опухоли/раковые клетки, подлежащие лечению/предотвращению с помощью соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применениями, как определено и раскрыто в данной заявке (выше и ниже), представляет(-ют) собой RAS-опатию, предпочтительно выбранную из группы, состоящей из нейрофиброматоза 1 типа (NF1), синдрома Нунан (NS), синдрома Нунан с множественными лентиго (NSML) (также называемый синдром LEOPARD), синдрома капиллярной и артериовенозной мальформации (CM-AVM), синдрома Костелло (CS), кардио-фацио-кожного синдрома (CFC), синдрома Легиуса (также известен как NF1-подобный синдром) и наследственного фиброматоза десен.

Кроме того, следующие злокачественные новообразования, опухоли и другие пролиферативные заболевания также можно лечить соединениями формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или их фармацевтически приемлемыми солями, не ограничиваясь перечисленными. Предпочтительно, способы лечения, способы, применения, соединения для применения и фармацевтические композиции для применения, как раскрыто в настоящей заявке (выше и ниже), применяют для лечения заболеваний/состояний/злокачественных новообразований/опухолей, которые (т.е. соответствующие клетки) содержат мутацию KRAS в положении 12 (предпочтительно мутацию G12C, G12D, G12V, G12A, G12R) или амплификацию KRAS дикого типа, или, альтернативно, было идентифицировано, что они содержат мутацию KRAS в положении 12 (предпочтительно мутацию G12C, G12D, G12V, G12A, G12R), как описано и/или указано в настоящей заявке, или амплификацию KRAS дикого типа:

злокачественные новообразования/опухоли/карциномы головы и шеи: например, опухоли/карциномы/злокачественные новообразования полости носа, придаточных пазух носа, носоглотки, полости рта (включая губу, десну, альвеолярный отросток, позадимолярный треугольник, дно ротовой полости, язык, твердое небо, слизистую оболочки щеки), ротоглотки (включая основание языка, миндалины, небные дужки, мягкое небо, миндаликую пазуху, стенку

глотки), среднего уха, гортани (включая надгортанную, голосовую, подвязочную области, голосовые связки), гортаноглотки, слюнных желез (включая малые слюнные железы);

5 злокачественные новообразования/опухоли/карциномы легких: например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) (плоскоклеточная карцинома, веретеноклеточная карцинома, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома, светлоклеточная карцинома, бронхоальвеолярная карцинома), мелкоклеточный рак легких (SCLC) (овсяно-клеточный рак, промежуточный клеточный рак, комбинированный овсяно-клеточный рак);

10 новообразования средостения: например, нейrogenные опухоли (включая нейрофибромому, неврилемому, злокачественную шванному, нейросаркому, ганглионейробластому, ганглионеврому, нейробластому, феохромоцитому, параганглиому), герминогенные опухоли (включая семиному, тератому, несеминому), опухоли тимуса (включая тимому, тимолипому, карциному тимуса, карциноид тимуса), мезенхимальные опухоли (включая фибромому, фибросаркому, липому, липосаркому, миксому, мезотелиому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, ксантогранулему, мезенхимому, гемангиому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, лимфангиому, лимфангиоперицитому, лимфангиомиому);

20 злокачественные новообразования/опухоли/карциномы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): например, опухоли/карциномы/злокачественные новообразования пищевода, желудка (рак желудка), пищеводно-желудочного перехода, поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей (включая гепатоцеллюлярную карциному (НСС), например, детскую НСС, фиброламеллярную НСС, смешанную НСС, веретеноклеточную НСС, светлоклеточную НСС, гигантоклеточную НСС, карциносаркому НСС, склерозирующую НСС; гепатобластому; холангиокарциному; холангиоцеллюлярную карциному; цистаденокарциному печени; ангиосаркому, гемангиоэндотелиому, лейомиосаркому, злокачественную шванному, фибросаркому, опухоль Клацкина), желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, тонкой кишки (включая двенадцатиперстную, тощую, подвздошную), толстой кишки (включая слепую, ободочную, прямую кишку, задний проход; колоректальный рак, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (GIST)), мочеполовой системы (включая почки, например, почечную лоханку;

почечно-клеточную карциному (RCC), нефробластому (опухоль Вильмса), гипернефрому, опухоль Гравица; мочеточник; мочевой пузырь, например, урахальный рак, уротелиальный рак; уретру, например, дистальный, бульбомембранозный, простатический; предстательную железу
5 (андрогензависимый, андрогеннезависимый, кастрационно-резистентный, гормоннезависимый, гормонорефрактерный), половой член), рак желудка;

злокачественные новообразования/опухоли/карциномы яичка: например, семиномы, несеминомы,

гинекологические злокачественные новообразования/опухоли/карциномы:
10 например, опухоли/карциномы/злокачественные новообразования яичника, фаллопиевой трубы, брюшины, шейки матки, вульвы, влагалища, тела матки (включая эндометрий, дно);

злокачественные новообразования/опухоли/карциномы молочной железы:
например, карцинома молочной железы (инфильтрирующая протоковая,
15 коллоидная, лобулярная инвазивная, тубулярная, аденокистозная, папиллярная, медуллярная, муцинозная), гормон-рецептор-положительный рак молочной железы (эстроген-рецептор-положительный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы), Her2-положительный рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, болезнь Педжета
20 молочной железы;

злокачественные новообразования/опухоли/карциномы эндокринной системы: например, опухоли/карциномы/злокачественные новообразования
эндокринных желез, щитовидной железы (карциномы/опухоли щитовидной
25 железы; папиллярные, фолликулярные, анапластические, медуллярные), паращитовидной железы (карцинома/опухоль паращитовидной железы), коры надпочечников (карцинома/опухоли коры надпочечников), гипофиза (включая пролактиному, краниофарингиому), вилочковой железы, надпочечников, шишковидной железы, каротидного тельца, опухоли островков поджелудочной железы, параганглия, эндокринные опухоли поджелудочной железы (PET;
30 нефункциональные PET, PРома, гастринома, инсулинома, VIPома, глюкагонома, соматостатинома, GRFома, АСТНома), карциноидные опухоли;

саркомы мягких тканей: например, фибросаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, саркома Капоши, гломусная опухоль, гемангиоперицитома,

- синовиальная саркома, гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища, солитарная фиброзная опухоль плевры и брюшины, диффузная мезотелиома, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), зернистоклеточная опухоль, светлоклеточная саркома, меланоцитарная шваннома, плексосаркома, нейробластома, ганглионейробластома, нейроэпителиома, экстраклеточная саркома Юинга, параганглиома, экстраклеточная хондросаркома, экстраклеточная остеосаркома, мезенхимомы, альвеолярная мягкотканная саркома, эпителиоидная саркома, экстраклеточная рабдоидная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная опухоль;
- 10 саркомы кости: например, миелома, ретикулярно-клеточная саркома, хондросаркома (включая центральную, периферическую, светлоклеточную, мезенхимальную хондросаркому), остеосаркома (включая паростальную, периостальную, высокодифференцированную поверхностную, мелкоклеточную, радиационно-индуцированную остеосаркому, саркому Педжета), опухоль
- 15 Юинга, злокачественная гигантоклеточная опухоль, адамантинома, (фиброзная) гистиоцитомы, фибросаркома, хордома, мелкокруглоклеточная саркома, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитомы, остеохондрома, остеоид-остеома, остеобластома, эозинофильная гранулема, хондробластома;
- мезотелиома: например, мезотелиома плевры, мезотелиома брюшины;
- 20 злокачественные новообразования кожи: например, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома из клеток Меркеля, меланома (включая кожную, поверхностно-распространяющуюся, злокачественное лентиго, акрально-лентигинозную, узловую, внутриглазную меланому), актинический кератоз, злокачественное новообразование век;
- 25 новообразования центральной нервной системы и головного мозга: например, астроцитомы (церебральная, мозжечковая, диффузная, фибриллярная, анапластическая, пилоцитарная, протоплазматическая, гемистоцитарная), глиобластома, глиомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, эпендимобластомы, опухоли сосудистого сплетения, медуллобластомы,
- 30 менингиомы, шванномы, гемангиобластомы, гемангиомы, гемангиоперицитомы, невромы, ганглионевромы, нейробластомы, ретинобластомы, невриномы (например, акустические), опухоли оси позвоночника;
- лимфомы и лейкозы: например, В-клеточные неходжкинские лимфомы (NHL) (включая мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL),

лимфоплазмоцитоподобную лимфому (LPL), мантийно-клеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLCL), лимфому Беркитта (BL)), Т-клеточные неходжкинские лимфомы (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточную лейкемию/лимфому взрослых (ATLL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL)), лимфобластная Т-клеточная лимфома (Т-LBL), Т-клеточная лимфома взрослых, лимфобластная В-клеточная лимфома (В-LBL), иммуноцитома, хроническая В-клеточная лимфоцитарная лейкемия (В-СLL), хроническая Т-клеточная лимфоцитарная лейкемия (Т-СLL) В-клеточная мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (В-SLL), кожная Т-клеточная лимфома (СТLC), первичная лимфома центральной нервной системы (РСNSL), иммунобластома, болезнь Ходжкина (НD) (включая НD с преобладанием узловых лимфоцитов (NLPHD), НD с узловым склерозом (NSHD), НD со смешанной клеточностью (MCHD), классическую НD с высоким содержанием лимфоцитов, НD с истощением лимфоцитов (LDHD)), большая гранулярная лимфоцитарная лейкемия (LGL), хроническая миелогенная лейкемия (СML), острая миелогенная/миелоидная лейкемия (AML), острая лимфатическая/лимфобластная лейкемия (ALL), острая промиелоцитарная лейкемия (APL), хроническая лимфоцитарная/лимфатическая лейкемия (СLL), пролимфоцитарная лейкемия (PLL), волосатоклеточная лейкемия, хроническая миелогенная/миелоидная лейкемия (СML), миелома, плазмоцитома, множественная миелома (ММ), плазмоцитома, миелодиспластические синдромы (MDS), хроническая миеломоноцитарная лейкемия (СMML);

злокачественные новообразования неизвестной первичной локализации (СUP).

Подразумевается, что все упомянутые выше злокачественные новообразования/опухоли/карциномы, которые характеризуются их специфическим расположением/происхождением в организме, включают как первичные опухоли, так и метастатические опухоли, происходящие от них.

Все злокачественные новообразования/опухоли/карциномы, упомянутые выше, могут быть дополнительно дифференцированы по их гистопатологической классификации:

эпителиальные злокачественные новообразования, например, плоскоклеточная карцинома (SCC) (карцинома *in situ*, поверхностно-инвазивная,

веррукозная карцинома, псевдосаркома, анапластическая, переходно-клеточная, лимфоэпителиальная), аденокарцинома (АС) (хорошо дифференцированная, муцинозная, папиллярная, плеоморфная гигантоклеточная, протоковая, мелкоклеточная, перстневидноклеточная, веретенообразная, светлоклеточная, овсяно-клеточная, коллоидная, аденосквамозная, мукоэпидермоидная, аденоидно-кистозная), муцинозная цистаденокарцинома, ацинарно-клеточная карцинома, крупноклеточная карцинома, мелкоклеточная карцинома, нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточная карцинома, параганглиома, карциноид); онкоцитарная карцинома;

10 неэпителиальные злокачественные новообразования, например, саркомы (фибросаркома, хондросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, гемангиосаркома, гигантоклеточная саркома, лимфосаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, нейрофибросаркома), лимфома, меланома, герминогенные опухоли,

15 гематологические новообразования, смешанные и недифференцированные карциномы.

Соединения изобретения можно применять в терапевтических схемах в контексте лечения первой линии, второй линии или любой другой линии лечения.

20 Соединения изобретения можно применять для предотвращения, кратковременного или длительного лечения вышеупомянутых заболеваний/состояний/злокачественных новообразований/опухолей, необязательно также в комбинации с лучевой терапией и/или оперативным вмешательством.

25 Способы лечения, способы, применения и соединения для применения, как раскрыто в настоящей заявке (выше и ниже), могут быть выполнены с любым соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой солью, как раскрыто или определено в настоящей заявке, и с любой фармацевтической композицией или набором, содержащим

30 соединение формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемую соль (в каждом случае включая все отдельные варианты осуществления или генерические подмножества соединений формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If)).

Комбинированное лечение

Соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения или соли, также можно вводить совместно с другими фармакологически активными веществами, например, с другими противоопухолевыми соединениями (например, при химиотерапии), или применять в комбинации с другими видами лечения, такими как облучение или оперативное вмешательство, либо в качестве адъюванта до операции, либо после операции. Предпочтительно, фармакологически активное(-ые) вещество(-а) для совместного введения представляет(-ют) собой противоопухолевое(-ые) соединение(-я).

Таким образом, в дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения как определено выше, где указанное соединение вводят до, после или вместе с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения как определено выше, где указанное соединение вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, где указанное соединение следует вводить до, после или вместе с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу (например, способу лечения и/или предотвращения), как определено выше, где соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят до, после или вместе с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других фармакологически активных веществ.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу (например, способу лечения и/или предотвращения), как определено выше, где соединение

формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких других фармакологически активных веществ.

5 В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, включающему введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества
10 одного или нескольких других фармакологически активных веществ, где соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят одновременно, параллельно, последовательно, подряд, поочередно или отдельно с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

15 В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, включающему введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества ингибитора KRAS, мутированного по остатку 12 или 13, такого как ингибиторы KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D и/или KRAS
20 G12R, предпочтительно KRAS G12C, KRAS G12D, или селективные ингибиторы KRAS G12D, или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества одного или нескольких других фармакологически активных веществ, где ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически
25 активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, включающему введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества ингибитора KRAS дикого типа, амплифицирующегося или
30 сверхэкспрессирующегося, или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества одного или нескольких других фармакологически активных веществ, где ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят одновременно, параллельно, последовательно, подряд, поочередно или отдельно с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к ингибитору KRAS, мутированного по остатку 12 или 13, такому как ингибиторы KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G12A, KRAS G13D и/или KRAS G12R, предпочтительно KRAS G12C, KRAS G12D, или селективные ингибиторы KRAS G12D, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к ингибитору KRAS дикого типа, амплифицирующемуся или сверхэкспрессирующемуся, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В дополнительном аспекте изобретение относится к набору, включающему

- первую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

- вторую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую другое фармакологически активное вещество, и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где первую фармацевтическую композицию следует вводить одновременно, параллельно, последовательно, подряд, поочередно или отдельно с другой и/или дополнительной фармацевтической композицией или лекарственной формой.

В одном аспекте такой набор для указанного применения включает третью фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую третью фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую еще одно другое фармакологически активное вещество, и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (т.е. партнеры для комбинирования) комбинаций, наборов, применений, способов, а также соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят одновременно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (т.е. партнеры для комбинирования) комбинаций, наборов, применений, способов, а также соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят параллельно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (т.е. партнеры для комбинирования) комбинаций, наборов, применений, способов, а также соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят последовательно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (т.е. партнеры для комбинирования) комбинаций, наборов, применений, способов, а также соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят подряд.

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (т.е. партнеры для комбинирования) комбинаций, наборов, применений, способов, а также соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят поочередно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (т.е. партнеры для комбинирования) комбинаций, наборов, применений, способов, а также соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят отдельно.

Фармакологически активное(-ые) вещество(-а) для применения вместе/в комбинации с соединением формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемой солью, (включая все отдельные варианты осуществления или генерические подмножества соединений) или в медицинских применениях, применениях, способах лечения и/или предотвращения,

фармацевтических композициях, как определено в данной заявке (выше и ниже), можно выбрать из любого одного или нескольких из следующих (предпочтительно во всех этих вариантах осуществления применяют одно или два дополнительных фармакологически активных вещества):

5 **1. ингибитор EGFR и/или ErbB2 (HER2), и/или ErbB3 (HER3), и/или ErbB4 (HER4), или любых их мутантов**

а. необратимые ингибиторы: например, афатиниб, дакомитиниб, канертиниб, нератиниб, авитиниб, позиотиниб, AV 412, PF-6274484, НКI 357, олмутиниб, осимертиниб, альмонертиниб, назартиниб, лазертиниб, пелитиниб;

10 б. обратимые ингибиторы: например, эрлотиниб, гефитиниб, икотиниб, сапитиниб, лапатиниб, варлитиниб, вандетаниб, TAK-285, AEE788, BMS599626/AC-480, GW 583340;

с. антитела к EGFR: например, нецитумумаб, панитумумаб, цетуксимаб, амивантамаб;

15 d. антитела к HER2: например, пертузумаб, трастузумаб, трастузумаб эмтанзин;

е. ингибиторы мутантного EGFR;

f. ингибитор HER2 с мутациями экзона 20;

g. предпочтительным необратимым ингибитором является афатиниб;

20 h. предпочтительным антителом к EGFR является цетуксимаб.

2. ингибитор MEK и/или его мутантов

а. например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб;

б. предпочтительным является траметиниб

25 с. ингибитор MEK, как раскрыто в WO 2013/136249;

d. ингибитор MEK, как раскрыто в WO 2013/136254

3. ингибитор SOS1 и/или любых его мутантов (т.е. соединение, которое модулирует/ингибирует GEF функциональность SOS1, например, путем связывания с SOS1 и предотвращения белок-белкового взаимодействия между SOS1 и (мутантным) белком Ras, например, KRAS)

30 SOS1 и (мутантным) белком Ras, например, KRAS)

а. например, BAY-293;

б. ингибитор SOS1, как раскрыто в WO 2018/115380;

с. ингибитор SOS1, как раскрыто в WO 2019/122129;

d. ингибитор SOS1, как раскрыто в WO 2020/180768, WO 2020/180770, WO 2018/172250 и WO 2019/201848.

4. ингибитор YAP1, WWTR1, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4

a. обратимые ингибиторы факторов транскрипции TEAD (например, раскрытые в WO 2018/204532);

b. необратимые ингибиторы факторов транскрипции TEAD (например, раскрытые в WO 2020/243423);

c. ингибиторы белок-белкового взаимодействия YAP/TAZ::TEAD (например, раскрытые в WO 2021/186324);

d. ингибиторы пальмитоилирования TEAD.

5. онколитический вирус

6. вакцина RAS

a. например, TG02 (Тарговакс).

7. ингибитор клеточного цикла

a. например, ингибиторы CDK4/6 и/или любых его мутантов

i. например, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, трилациклиб, PF-06873600;

ii. предпочтительными являются палбоциклиб и абемациклиб;

iii. наиболее предпочтительным является абемациклиб.

b. например, алкалоиды барвинка

i. например, винорелбин.

c. например, ингибиторы аврора-киназы и/или любых ее мутантов

i. например, ализертиб, барасертиб.

8. ингибитор PTK2 (= FAK) и/или любых его мутантов

a. например, TAE226, BI 853520.

9. ингибитор SHP2 и/или любых его мутантов

a. например, SHP099, TNO155, RMC-4550, RMC-4630, IACS-13909.

10. ингибитор PI3 киназы (= PI3K) и/или любых ее мутантов

a. например, ингибиторы PI3K α и/или любых его мутантов

i. например, алпелисиб, серабелисиб, GDC-0077, HH-CYN33, AMG 511, бупарлисиб, дактолисиб, пиктилисиб, таселисиб.

11. ингибитор FGFR1 и/или FGFR2, и/или FGFR3, и/или любых их мутантов

a. например, понатиниб, инфигратиниб, нинтеданиб.

12. ингибитор AXL и/или любых его мутантов**13. таксан**

- a. например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел;
- b. предпочтительным является паклитаксел.

5 **14. соединение, содержащее платину**

- a. например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин
- b. предпочтительным является оксалиплатин.

15. антиметаболит

- a. например, 5-фторурацил, капецитабин, флоксуридин, цитарабин,
10 гемцитабин, пеметрексед, комбинация трифлуридина и типирацила (= TAS102);
- b. предпочтительным является 5-фторурацил.

16. иммунотерапевтическое средство

- a. например, ингибитор иммунных контрольных точек
 - i. например, анти-CTLA4 mAb, анти-PD1 mAb, анти-PD-L1 mAb, анти-
15 PD-L2 mAb, анти-LAG3 mAb, анти-TIM3 mAb;
 - ii. предпочтительным является анти-PD1 mAb;
 - iii. например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, тислелизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пидилизумаб, PDR-001 (= спартализумаб), AMG-404, эзабенлимаб;
 - iv. предпочтительными являются ниволумаб, пембролизумаб, эзабенлимаб и PDR-001 (= спартализумаб);
 - v. наиболее предпочтительным является эзабенлимаб, пембролизумаб и ниволумаб.

17. ингибитор топоизомеразы

- a. например, иринотекан, липосомальный иринотекан (nal-IRI), топотекан, этопозид;
- b. наиболее предпочтительными являются иринотекан и липосомальный иринотекан (nal-IRI).

30 **18. ингибитор A-Raf и/или B-Raf, и/или C-Raf, и/или любых их мутантов**

- a. например, энкорафениб, дабрафениб, вемурафениб, PLX-8394, RAF-709 (= пример 131 в WO 2014/151616), LXH254, сорафениб, LY-3009120 (= пример 1 в WO 2013/134243), лифирафениб, TAK-632, агерафениб, CCT196969, RO5126766, RAF265.

19. ингибитор mTOR

а. например, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус, зотаролимус, сапанисертиб, Торин 1, дактолисиб, GDC-0349, VS-5584, вистусертиб, AZD8055.

5 **20. эпигенетический регулятор**

а. например, ингибитор BET

i. например, JQ-1, GSK 525762, OTX-015, CPI-0610, TEN-010, OTX-015, PLX51107, ABBV-075, ABBV-744, BMS986158, TGI-1601, CC-90010, AZD5153, I-BET151, BI 894999;

10 **21. ингибитор IGF1/2 и/или IGF1-R, и/или любых их мутантов**

а. например, ксентузумаб (антитело 60833 в WO 2010/066868), MEDI-573 (= дусигитумаб), линситиниб.

22. ингибитор семейства Src киназ и/или любых их мутантов

а. например, ингибитор киназы подсемейства SrcA и/или любых ее
15 мутантов, т.е. ингибитор Src, Yes, Fyn, Fgr и/или любых их мутантов;

b. например, ингибитор киназы подсемейства SrcB и/или любых ее мутантов, т.е. ингибитор Lck, Hck, Blk, Lyn и/или любых их мутантов;

с. например, ингибитор киназы подсемейства Frk и/или любых ее мутантов, т.е. ингибитор Frk и/или любых ее мутантов;

20 d. например, дазатиниб, понатиниб, бозутиниб, вандетаниб, КХ-01, саракатиниб, КХ2-391, SU 6656, WH-4-023.

23. регулятор апоптоза

а. например, ингибитор MDM2, например, ингибитор взаимодействия между p53 (предпочтительно функциональным p53, наиболее предпочтительно
25 *wt* p53) и MDM2 и/или любыми их мутантами;

i. например, HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, МК-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115;

ii. предпочтительными являются HDM-201, RG-7388 и AMG-232;

iii. ингибитор MDM2, как раскрыто в WO 2015/155332;

30 iv. ингибитор MDM2, как раскрыто в WO 2016/001376;

v. ингибитор MDM2, как раскрыто в WO 2016/026937;

vi. ингибитор MDM2, как раскрыто в WO 2017/060431;

b. например, ингибитор PARP;

с. например, ингибитор MCL-1;

i. например, AZD-5991, AMG-176, AMG-397, S64315, S63845, A-1210477;

24. ингибитор с-MET и/или любых его мутантов

a. например, саволитиниб, кабозантиниб, форетиниб;

5 b. MET антитела, например, эмибетузумаб, амивантамаб;

25. ингибитор ERK и/или любых его мутантов

a. например, уликсертиниб, LTT462;

26. ингибитор фарнезилтрансферазы и/или любых ее мутантов

a. например, типифарниб.

10 В дополнительном варианте осуществления (комбинированного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, одно другое фармакологически активное вещество следует вводить до, после или вместе с соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой солью, где указанным

15 одним другим фармакологически активным веществом является

- ингибитор SOS1; или
- ингибитор MEK; или
- траметиниб, или
- антитело к PD-1; или
- 20 • эзабенлимаб; или
- цетуксимаб; или
- афатиниб; или
- стандарт медицинской помощи (SoC) по данному показанию; или
- ингибитор PI3 киназы; или
- 25 • ингибитор пальмитоилирования TEAD; или
- ингибитор YAP/TAZ::TEAD.

В дополнительном варианте осуществления (комбинированного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, одно другое фармакологически активное вещество следует

30 вводить в комбинации с соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой солью, где указанным одним другим фармакологически активным веществом является

- ингибитор SOS1; или

- ингибитор MEK; или
- траметиниб; или
- антитело к PD-1; или
- эзабенлимаб; или
- 5 • цетуксимаб; или
- афатиниб; или
- стандарт медицинской помощи (SoC) по данному показанию; или
- ингибитор PI3 киназы; или
- ингибитор пальмитоилирования TEAD; или
- 10 • ингибитор YAP/TAZ::TEAD.

В дополнительном аспекте (комбинированного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, два других фармакологически активных вещества следует вводить до, после или вместе с соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его

15 фармацевтически приемлемой солью, где указанными двумя другими фармакологически активными веществами являются

- ингибитор MEK и ингибитор SOS1; или
- траметиниб и ингибитор SOS1; или
- антитело к PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и антитело к LAG-3;
- 20 или
- антитело к PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и ингибитор SOS1;
- или
- ингибитор MEK и ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ингибитора EGFR и/или ингибитора ErbB2 (HER2), и/или ингибитора любых их
- 25 мутантов; или
- ингибитор SOS1 и ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ингибитора EGFR и/или ингибитора ErbB2 (HER2), и/или ингибитора любых их мутантов; или
- ингибитор MEK и афатиниб; или
- 30 • ингибитор MEK и цетуксимаб; или
- траметиниб и афатиниб; или
- траметиниб и цетуксимаб; или
- ингибитор SOS1 и афатиниб; или

- ингибитор SOS1 и цетуксимаб; или
- ингибитор SOS1 и ингибитор пальмитоилирования TEAD; или
- ингибитор SOS1 и ингибитор YAP/TAZ::TEAD.

В дополнительном аспекте (комбинированного) применения и способа
5 (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, два
других фармакологически активных вещества следует вводить в комбинации с
соединением формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его
фармацевтически приемлемой солью, где указанными двумя другими
фармакологически активными веществами являются

- 10
- ингибитор MEK и ингибитор SOS1; или
 - траметиниб и ингибитор SOS1; или
 - антитело к PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и антитело к LAG-3;

или

- антитело к PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и ингибитор SOS1;

15 или

- ингибитор MEK и ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ингибитора EGFR и/или ингибитора ErbB2 (HER2), и/или ингибитора любых их мутантов; или

- 20
- ингибитор SOS1 и ингибитор, выбранный из группы, состоящей из ингибитора EGFR и/или ингибитора ErbB2 (HER2), и/или ингибитора любых их мутантов; или

- ингибитор MEK и афатиниб; или
- ингибитор MEK и цетуксимаб; или
- траметиниб и афатиниб; или
- траметиниб и цетуксимаб; или
- ингибитор SOS1 и афатиниб; или
- ингибитор SOS1 и цетуксимаб; или

25

- ингибитор SOS1 и ингибитор пальмитоилирования TEAD; или
- ингибитор SOS1 и ингибитор YAP/TAZ::TEAD.

30 Дополнительное(-ые) фармакологически активное(-ые) вещество(-а),
которое(-ые) также можно применять вместе/в комбинации с соединением
формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически
приемлемой солью (включая все отдельные варианты осуществления или

генерические подмножества соединений формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)** или в медицинских применениях, применениях, способах лечения и/или предотвращения, фармацевтических композициях, наборах, как определено в данной заявке (выше и ниже), включает(-ют), не ограничиваясь

5 перечисленными, гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоклютетимид, ципротерона ацетат, финастерид, бусерелина ацетат, флудрокортизон, флуоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, эксеместан, атаместан), агонисты и антагонисты LHRH (например, гозерелина ацетат, лупролид), ингибиторы факторов роста и/или их

10 соответствующих рецепторов (факторы роста, такие как, например, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фибробластный фактор роста (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста

15 человека (HER, например, HER2, HER3, HER4) и гепатоцитарный фактор роста (HGF) и/или их соответствующие рецепторы), ингибиторами являются, например, антитела к факторам роста, антитела к рецепторам факторов роста и ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, цетуксимаб, гефитиниб,

20 афатиниб, нинтеданиб, иматиниб, лапатиниб, бозутиниб, бевацизумаб и трастузумаб); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, пиримидиновые аналоги, такие как 5-фторурацил (5-FU), рибонуклеозидные и дезоксирибонуклеозидные аналоги, капецитабин и гемцитабин, пуриновые и аденозиновые аналоги, такие как меркаптопурин,

25 тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (Ara C), флударабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как доксорубицин, доксил (гидрохлорид пегилированного липосомального доксорубицина, миоцет (непегилированный липосомальный доксорубицин), даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, митомицин-С, блеомицин,

30 дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие средства (например, эстрамустин, меклоретамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические средства

(например, алкалоиды барвинка, такие как, например, винбластин, виндезин, винорелбин и винкристин; и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (например, тасквинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК, ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как, например, этопозид и этопофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин/треонинкиназы (например, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы АКТ, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, ингибиторы аврора-киназы), ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибиторы PTK2/FAK), ингибиторы белок-белкового взаимодействия (например, ингибиторы IAP/миметики SMAC, Mcl-1, MDM2/MDMX), ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3, ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R, агонисты TRAILR2, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс), ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролиму, ридафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза андрогенов, ингибиторы рецепторов андрогенов, ингибиторы DNMT, ингибиторы HDAC, ингибиторы ANG1/2, ингибиторы CYP17, радиофармацевтические препараты, ингибиторы протеасом (например, карфилзомиб), иммунотерапевтические средства, такие как ингибиторы иммунных контрольных точек (например, CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3 и TIM3, связывающие молекулы/иммуноглобулины, такие как, например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб), ADCC (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность) энхансеры (например, антитела к CD33, антитела к CD37, антитела к CD20), рекрутеры Т-клеток (например, биспецифические рекрутеры Т-клеток (BiTEs[®]), такие как, например, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19), PSMA x CD3), противоопухолевые вакцины, иммуномодуляторы, например, агонисты STING, и различные химиотерапевтические средства, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон альфа, лейковорин, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфимер.

Следует понимать, что комбинации, композиции, наборы, способы, применения, фармацевтические композиции или соединения для применения в соответствии с данным изобретением могут предусматривать одновременное, параллельное, последовательное, следующее подряд, попеременное или
5 раздельное введение активных ингредиентов или компонентов. Следует понимать, что соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько других фармакологически активных веществ можно вводить в составе либо зависимо, либо независимо, как, например, соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**,
10 **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько других фармакологически активных веществ можно вводить либо в составе одной и той же фармацевтической композиции/лекарственной формы, либо, предпочтительно, в виде отдельных фармацевтических композиций/лекарственных форм.

15 В этом контексте, "комбинация" или "комбинированный" в значении данного изобретения включает, без ограничения, продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные (например, свободные) комбинации (включая наборы) и применения, как, например,
20 одновременное, параллельное, последовательное, следующее подряд, попеременное или раздельное применение компонентов или ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты вводят пациенту одновременно в виде одной единицы или дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты вводят
25 пациенту в виде отдельных единиц, либо одновременно, параллельно, либо последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни соединений в организме пациента.

Введение соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** или **(If)**,
30 или его фармацевтически приемлемой соли, и одного или нескольких других фармакологически активных веществ может иметь место путем совместного введения активных компонентов или ингредиентов, как, например, путем введения их одновременно или параллельно в одной единственной или в двух или большем числе отдельных составов или лекарственных форм.

Альтернативно, введение соединения формулы (I), (I*), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) или (If), или его фармацевтически приемлемой соли, и одного или нескольких других фармакологически активных веществ может иметь место путем введения активных компонентов или ингредиентов последовательно или попеременно, как, например, в двух или большем числе отдельных составов или лекарственных форм.

Например, одновременное введение включает введение практически в одно и то же время. Эта форма введения также может называться "сопутствующим" введением. Параллельное введение включает введение активных средств в течение одного и того же общего периода времени, например, в один и тот же день (дни), но не обязательно в одно и то же время. Попеременное введение включает введение одного средства в течение определенного периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, с последующим введением другого(-их) средства(средств) в течение последующего периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, и затем повторяющуюся схему в течение одного или нескольких циклов. Последовательное или следующее подряд введение включает введение одного средства в течение первого периода времени (например, в течение нескольких дней или недели) с использованием одной или нескольких доз, с последующим введением другого(-их) средства(средств) в течение второго и/или дополнительного периода времени (например, в течение нескольких дней или недели) с использованием одной или нескольких доз. Также можно использовать перекрывающийся график, который включает введение активных средств в разные дни в течение периода лечения, не обязательно в соответствии с регулярной последовательностью. Также можно использовать вариации этих общих рекомендаций, например, в зависимости от применяемых средств и состояния субъекта.

Определения

Терминам, не определенным в данной заявке конкретно, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако, при использовании в описании, если не указано иначе, следующие термины имеют указанное значение и соблюдаются следующие соглашения:

Использование префикса C_{x-y} , где x и y каждый представляет собой положительное целое число ($x < y$), указывает на то, что цепочечная или

кольцевая структура или комбинация цепочечной и кольцевой структур в целом, как указано и упомянуто в прямой ассоциации, может состоять из максимум y и минимум x атомов углерода.

5 Указание числа членов в группах, содержащих один или несколько гетероатомов (например, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил) относится к общему числу атомов всех кольцевых членов или общему числу всех кольцевых и углерод-цепочечных членов.

10 Указание числа атомов углерода в группах, состоящих из комбинации углерод-цепочечных и углерод-кольцевых структур (например, циклоалкилалкил, арилалкил), относится к общему числу атомов углерода всех углерод-кольцевых и углерод-цепочечных членов. Очевидно, что кольцевая структура имеет по меньшей мере три члена.

15 Как правило, для групп, содержащих две или большее число подгрупп (например, гетероарилалкил, гетероциклилалкил, циклоалкилалкил, арилалкил), названная последней подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель арил- C_{1-6} алкил означает арильную группу, которая присоединена к C_{1-6} алкильной группе, последняя из которых присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

20 В таких группах, как HO , H_2N , $(O)S$, $(O)_2S$, NC (циано), $HOOC$, F_3C или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точку(-и) присоединения радикала к молекуле исходя из свободных валентностей самой группы.

25 Выражение "соединение изобретения" и его грамматические варианты включают соединения формул **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** и **(If)**, включая все их соли, аспекты и предпочтительные варианты осуществления в соответствии с определением в настоящей заявке. Любая ссылка на соединение изобретения или соединение формул **(I)**, **(I*)**, **(Ia)**, **(Ib)**, **(Ic)**, **(Id)**, **(Ie)** и **(If)** подразумевает включение ссылки на соответствующие (под)аспекты и варианты осуществления.

30 **Алкил** означает одновалентные, насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в прямоцепочечной (неразветвленной), так и в разветвленной форме. Если **алкил** является замещенным, замещение может иметь место независимо друг от друга, путем моно- или полизамещения в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород.

Термин "C₁₋₅алкил" включает, например, H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Дополнительными примерами **алкила** являются метил (Me; -CH₃), этил (Et; -CH₂CH₃), 1-пропил (*n*-пропил; *n*-Pr; -CH₂CH₂CH₃), 2-пропил (*i*-Pr; *изо*-пропил; -CH(CH₃)₂), 1-бутил (*n*-бутил; *n*-Bu; -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-метил-1-пропил (*изо*-бутил; *i*-Bu; -CH₂CH(CH₃)₂), 2-бутил (*втор*-бутил; *sec*-Bu; -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-метил-2-пропил (*трет*-бутил; *t*-Bu; -C(CH₃)₃), 1-пентил (*n*-пентил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-пентил (-CH(CH₂CH₃)₂), 3-метил-1-бутил (*изо*-пентил; -CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-метил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-метил-2-бутил (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 2,2-диметил-1-пропил (*нео*-пентил; -CH₂C(CH₃)₃), 2-метил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гексил (*n*-гексил; -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-гексил (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-гексил (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-метил-2-пентил (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-метил-2-пентил (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-метил-3-пентил (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-метил-3-пентил (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-диметил-2-бутил (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-диметил-2-бутил (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 2,3-диметил-1-бутил (-CH₂CH(CH₃)CH(CH₃)CH₃), 2,2-диметил-1-бутил (-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3,3-диметил-1-бутил (-CH₂CH₂C(CH₃)₃), 2-метил-1-пентил (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-метил-1-пентил (-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-гептил (*n*-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (*n*-октил), 1-нонил (*n*-нонил); 1-децил (*n*-децил) и т.д.

Под терминами пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают насыщенные углеводородные группы с соответствующим числом атомов углерода, где включены все изомерные формы.

Приведенное выше определение для **алкила** также применяют, если **алкил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_x-**алкила**мино или C_x-**алкило**кси.

Термин **алкилен** также может происходить из **алкила**. **Алкилен** является двухвалентным, в отличие от **алкила**, и требует двух партнеров по присоединению. Формально, вторая валентность получается путем удаления атома водорода в **алкиле**. Соответствующими группами являются, например,

5 -CH₃ и -CH₂-, -CH₂CH₃ и -CH₂CH₂- или >CHCH₃ и т.д.

Термин "C₁₋₄алкилен" включает, например, -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-,
 -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-,
 -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-
 10 CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-
 CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-,
 -(CH(CH(CH₃))₂)- и -C(CH₃)(CH₂CH₃)-

Другими примерами **алкилена** являются метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен,
 15 1,3-диметилпропилен, гексилен и т.д.

Под общими терминами пропилен, бутилен, пентилен, гексилен и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропилен включает 1-метилэтилен, а бутилен включает 1-метилпропилен,
 20 2-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен и 1,2-диметилэтилен.

Приведенное выше определение для **алкилена** также применяют, если **алкилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y}**алкиленамино** или H₂N-C_{x-y}**алкиленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкенил** состоит по меньшей мере из двух атомов
 25 углерода, где по меньшей мере два смежных атома углерода соединены вместе двойной связью C-C и атом углерода может быть только частью одной двойной связи C-C. Если в **алкиле**, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на смежных атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи,
 30 образуется соответствующий **алкенил**.

Примерами **алкенила** являются винил (этенил), проп-1-енил, аллил (проп-2-енил), изопропенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метилпроп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-1-енил, 1-метиленпропил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, 3-

метилбут-3-енил, 3-метилбут-2-енил, 3-метилбут-1-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметилбут-3-енил, 2,3-диметилбут-2-енил, 2-метилен-3-метилбутил, 2,3-диметилбут-1-енил, гекса-1,3-диенил, гекса-1,4-диенил, пента-1,4-диенил, пента-1,3-диенил, бута-1,3-диенил, 2,3-диметилбута-1,3-диенил и т.д.

Под общими терминами пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, гептадиенил, октадиенил, нонадиенил, декадиенил и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропенил включает проп-1-енил и проп-2-енил, бутенил включает бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метилпроп-1-енил, 1-метилпроп-2-енил и т.д.

Алкенил необязательно может присутствовать в *цис*- или *транс*- или *E*- или *Z*- ориентации по отношению к двойной(-ым) связи(-ям).

Приведенное выше определение для **алкенила** также применяют, когда **алкенил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y} алкениламино или C_{x-y} алкенилокси.

В отличие от **алкилена**, **алкенилен** состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два смежных атома углерода соединены вместе двойной связью С-С и атом углерода может быть только частью одной двойной связи С-С. Если в **алкилене**, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на смежных атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий **алкенилен**.

Примерами **алкенилена** являются этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен, гексенилен и т.д.

Под общими терминами пропенилен, бутенилен, пентенилен, гексенилен и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. пропенилен включает 1-метилэтенилен, и бутенилен включает 1-метилпропенилен, 2-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен и 1,2-диметилэтенилен.

Алкенилен необязательно может присутствовать в *цис*- или *транс*- или *E*- или *Z*- ориентации по отношению к двойной(-ым) связи(-ям).

Приведенное выше определение для **алкенилена** также применяют, когда **алкенилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в
5 HO-C_{x-y} **алкениленамино** или $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ **алкениленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкинил** состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два смежных атома углерода соединены вместе тройной связью C-C. Если в **алкиле**, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на
10 смежных атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий **алкинил**.

Примерами **алкинила** являются этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метилпроп-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил,
15 пент-3-инил, пент-4-инил, 3-метил-бут-1-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил, гекс-4-инил, гекс-5-инил и т.д.

Под общими терминами пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил, нонинил, децинил и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают все возможные изомерные формы с соответствующим числом
20 атомов углерода, т.е. пропинил включает проп-1-инил и проп-2-инил, бутинил включает бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил, 1-метилпроп-1-инил, 1-метилпроп-2-инил и т.д.

Если углеводородная цепь несет как по меньшей мере одну двойную связь, так и по меньшей мере одну тройную связь, то по определению она относится к
25 **алкинильной** подгруппе.

Приведенное выше определение для **алкинила** также применяют, если **алкинил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y} **алкиниламино** или C_{x-y} **алкинилокси**.

В отличие от **алкилена**, **алкинилен** состоит по меньшей мере из двух
30 атомов углерода, где по меньшей мере два смежных атома углерода соединены вместе тройной связью C-C. Если в **алкилене**, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на смежных атомах углерода формально удаляются и свободные валентности

насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий **алкинилен**.

Примерами **алкинилена** являются этинилен, пропинилен, 1-метилэтинилен, бутинилен, 1-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен, 1,2-диметилэтинилен, 5 пентинилен, 1,1-диметилпропинилен, 2,2-диметилпропинилен, 1,2-диметилпропинилен, 1,3-диметилпропинилен, гексинилен и т.д.

Под общими терминами пропинилен, бутинилен, пентинилен, гексинилен и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, т.е. 10 пропинилен включает 1-метилэтинилен, и бутинилен включает 1-метилпропинилен, 2-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен и 1,2-диметилэтинилен.

Приведенное выше определение для **алкинилена** также применяют, если **алкинилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в 15 $\text{HO-C}_{x-y}\text{алкиниленамино}$ или $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}\text{алкиниленокси}$.

Под **гетероатомами** подразумевают атомы кислорода, азота и серы.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) происходит от ранее определенного **алкила (алкенила, алкинила)** путем замены одного или нескольких атомов водорода углеводородной цепи независимо друг от друга на 20 атомы галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. Если **галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил)** подлежит дальнейшему замещению, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород.

25 Примерами **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)** являются $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHF}\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ и т.д.

От ранее определенного **галогеналкила (галогеналкенила, 30 галогеналкинила)** также происходят термины **галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен)**. **Галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен)**, в отличие от **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)**, является двухвалентным и требует двух партнеров по

присоединению. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода в **галогеналкиле (галогеналкениле, галогеналкиниле)**.

Соответствующими группами являются, например, $-\text{CH}_2\text{F}$ и $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, и $-\text{CHFCHF}-$ или $>\text{CFCH}_2\text{F}$ и т.д.

5 Приведенные выше определения также применяются, если соответствующие галогенсодержащие группы являются частью другой (комбинированной) группы.

Галоген означает атомы фтора, хлора, брома и/или йода.

10 **Циклоалкил** состоит из подгрупп **моноциклического циклоалкила, бициклического циклоалкила и спироциклоалкила**. Кольцевые системы являются насыщенными и образованы присоединенными атомами углерода. В бициклическом циклоалкиле два кольца соединены вместе, так что они в общем имеют по меньшей мере два атома углерода. В спироциклоалкиле один атом углерода (спироатом) принадлежит сразу двум кольцам.

15 Если **циклоалкил** должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород. **Циклоалкил** сам может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

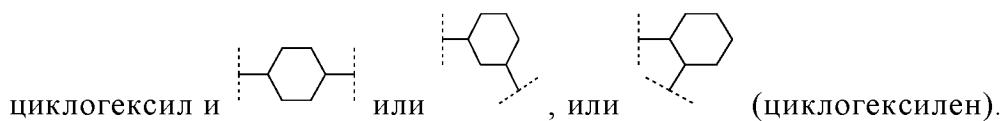
20 Примерами **циклоалкила** являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.0]нонил (октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил (декагидронафтил), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил), бицикло[4.1.0]гептил (норкаранил), бицикло[3.1.1]гептил (пинанил), спиро[2.5]октил, спиро[3.3]гептил и т.д.

Приведенное выше определение для **циклоалкила** также применяют, если **циклоалкил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y} **циклоалкиламино**, C_{x-y} **циклоалкилокси** или C_{x-y} **циклоалкилалкиле**.

30 Если свободная валентность **циклоалкила** является насыщенной, то получают **алицикл**.

Таким образом, термин **циклоалкилен** может быть получен из ранее определенного **циклоалкила**. **Циклоалкилен**, в отличие от **циклоалкила**, является двухвалентным и требует двух партнеров по присоединению.

Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода в **циклоалкиле**. Соответствующими группами являются например:



Приведенное выше определение для **циклоалкилена** также применяют, если **циклоалкилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y} **циклоалкиленамино** или $\text{H}_2\text{N-C}_{x-y}$ **циклоалкиленокси**.

Циклоалкенил состоит из подгрупп **моноциклического циклоалкенила**, **бициклического циклоалкенила** и **спироциклоалкенила**. Однако данные системы являются ненасыщенными, т.е. имеется по меньшей мере одна двойная связь С-С, но нет ароматической системы. Если в **циклоалкиле**, как определено выше, два атома водорода на смежных циклических атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, получают соответствующий **циклоалкенил**.

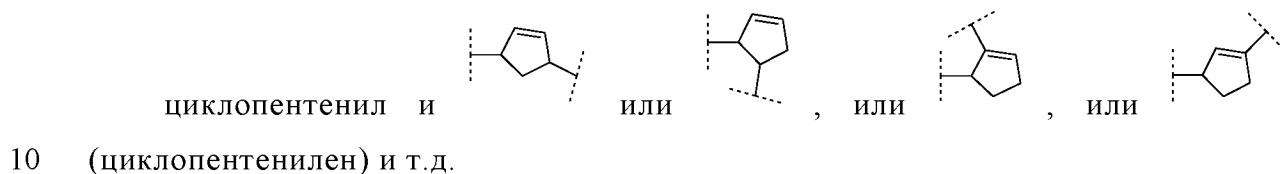
Если **циклоалкенил** должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород. **Циклоалкенил** сам может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами **циклоалкенила** являются циклопроп-1-енил, циклопроп-2-енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил, циклопент-3-енил, циклогекс-1-енил, циклогекс-2-енил, циклогекс-3-енил, циклогепт-1-енил, циклогепт-2-енил, циклогепт-3-енил, циклогепт-4-енил, циклобута-1,3-диенил, циклопента-1,4-диенил, циклопента-1,3-диенил, циклопента-2,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, циклогекса-1,5-диенил, циклогекса-2,4-диенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-2,5-диенил, бицикло[2.2.1]гепта-2,5-диенил (норборна-2,5-диенил), бицикло[2.2.1]гепт-2-енил (норборненил), спиро[4,5]дец-2-енил и т.д.

Приведенное выше определение для **циклоалкенила** также применяют, когда **циклоалкенил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в C_{x-y} **циклоалкениламино**, C_{x-y} **циклоалкенилокси** или C_{x-y} **циклоалкенилалкиле**.

Если свободная валентность **циклоалкенила** является насыщенной, то получают **ненасыщенный алицикл**.

Таким образом, термин **циклоалкенилен** может быть получен из ранее определенного **циклоалкенила**. **Циклоалкенилен**, в отличие от **циклоалкенила**, является двухвалентным и требует двух партнеров по присоединению. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода в **циклоалкениле**. Соответствующими группами являются например:



Приведенное выше определение для **циклоалкенилена** также применяют, если **циклоалкенилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в HO-C_{x-y}**циклоалкениленамино** или H₂N-C_{x-y}**циклоалкениленокси**.

Арил означает моно-, би- или трициклические карбоциклы с по меньшей мере одним ароматическим карбоциклом. Предпочтительно, он означает моноциклическую группу с шестью атомами углерода (фенил) или бициклическую группу с девятью или десятью атомами углерода (два шестичленных кольца или одно шестичленное кольцо с пятичленным кольцом), где второе кольцо также может быть ароматическим или, однако, также может быть и частично насыщенным.

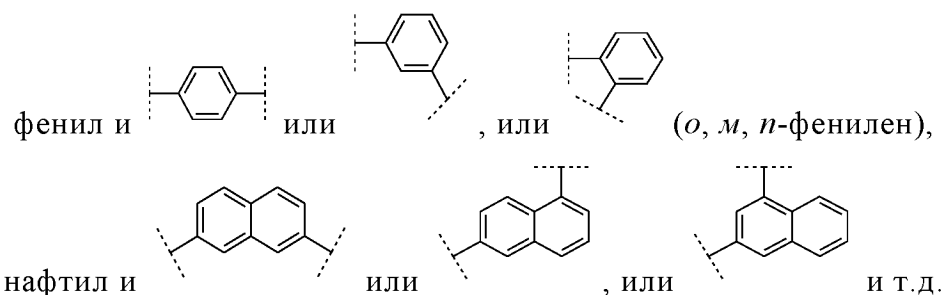
Если **арил** должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород. **Арил** сам может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы.

Примерами **арила** являются фенил, нафтил, инданил (2,3-дигидроинденил), инденил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил (1,2,3,4-тетрагидронафтил, тетралинил), дигидронафтил (1,2-дигидронафтил), флуоренил и т.д. Наиболее предпочтительным является фенил.

Приведенное выше определение **арила** также применяют, если **арил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **ариламино**, **арилокси** или **арилалкиле**.

Если свободная валентность **арила** является насыщенной, то получают **ароматическую группу**.

Термин **арилен** также может происходить из ранее определенного **арила**. **Арил**ен, в отличие от **арила**, является двухвалентным и требует двух партнеров по присоединению. Формально, вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из **арила**. Соответствующими группами являются например:



Приведенное выше определение для **арилен** также применяют, если **арил**ен является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в НО-ариленамино или Н₂N-ариленокси.

Гетероциклил означает кольцевые системы, которые происходят из ранее определенного **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** путем замены одной или нескольких групп -СН₂- независимо друг от друга в углеводородных кольцах на группы -О-, -S- или -NH-, или путем замены одной или нескольких групп =СН- на группу =N-, где в общей сложности может присутствовать не более пяти гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода должен находиться между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между атомом кислорода и атомом серы, и кольцо в целом должно обладать химической стабильностью. Гетероатомы необязательно могут присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид). В **гетероциклиле** нет гетероароматического кольца, т.е. ни один гетероатом не входит в состав ароматической системы.

Прямым результатом происхождения из **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** является то, что **гетероциклил** состоит из подгрупп **моноциклического гетероциклила**, **бициклического гетероциклила**, **трициклического гетероциклила** и **спирогетероциклила**, которые могут присутствовать в насыщенной или ненасыщенной форме.

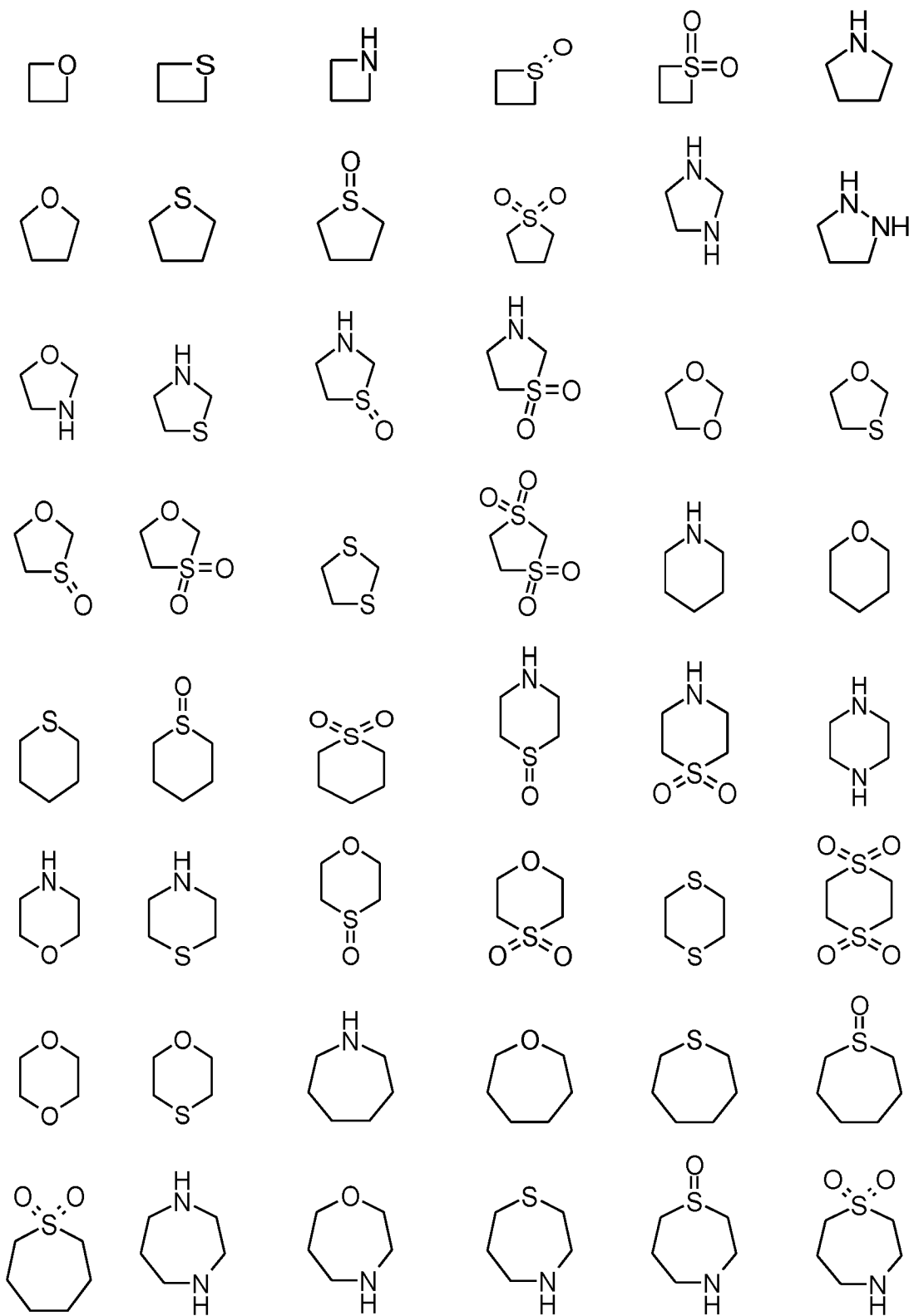
Под ненасыщенным подразумевается, что в рассматриваемой кольцевой системе имеется по меньшей мере одна двойная связь, но гетероароматическая

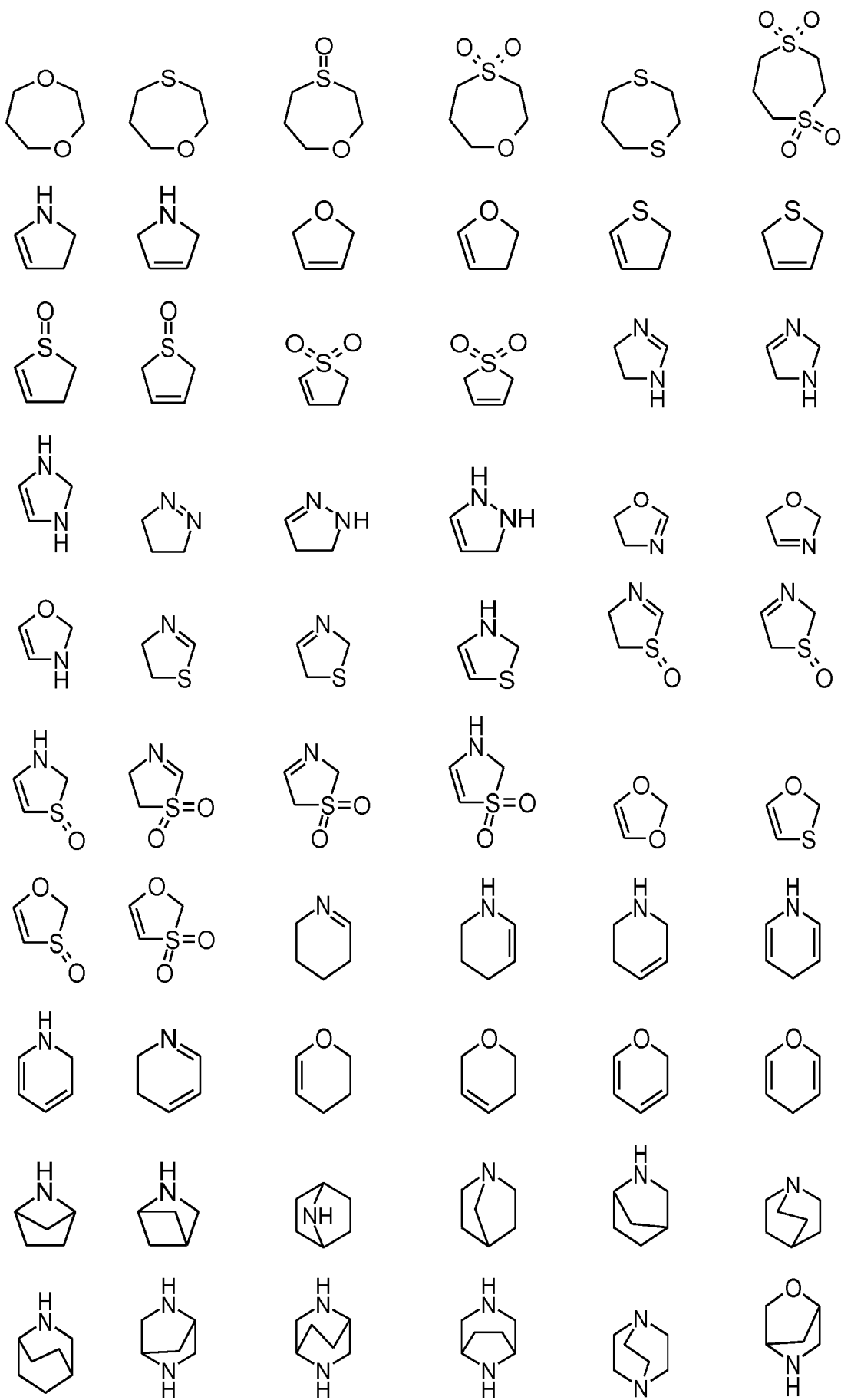
система не образуется. В бициклическом гетероциклиле два кольца соединены вместе так, что они имеют по меньшей мере два общих (гетеро)атома. В спирогетероциклиле один атом углерода (спироатом) принадлежит сразу двум кольцам.

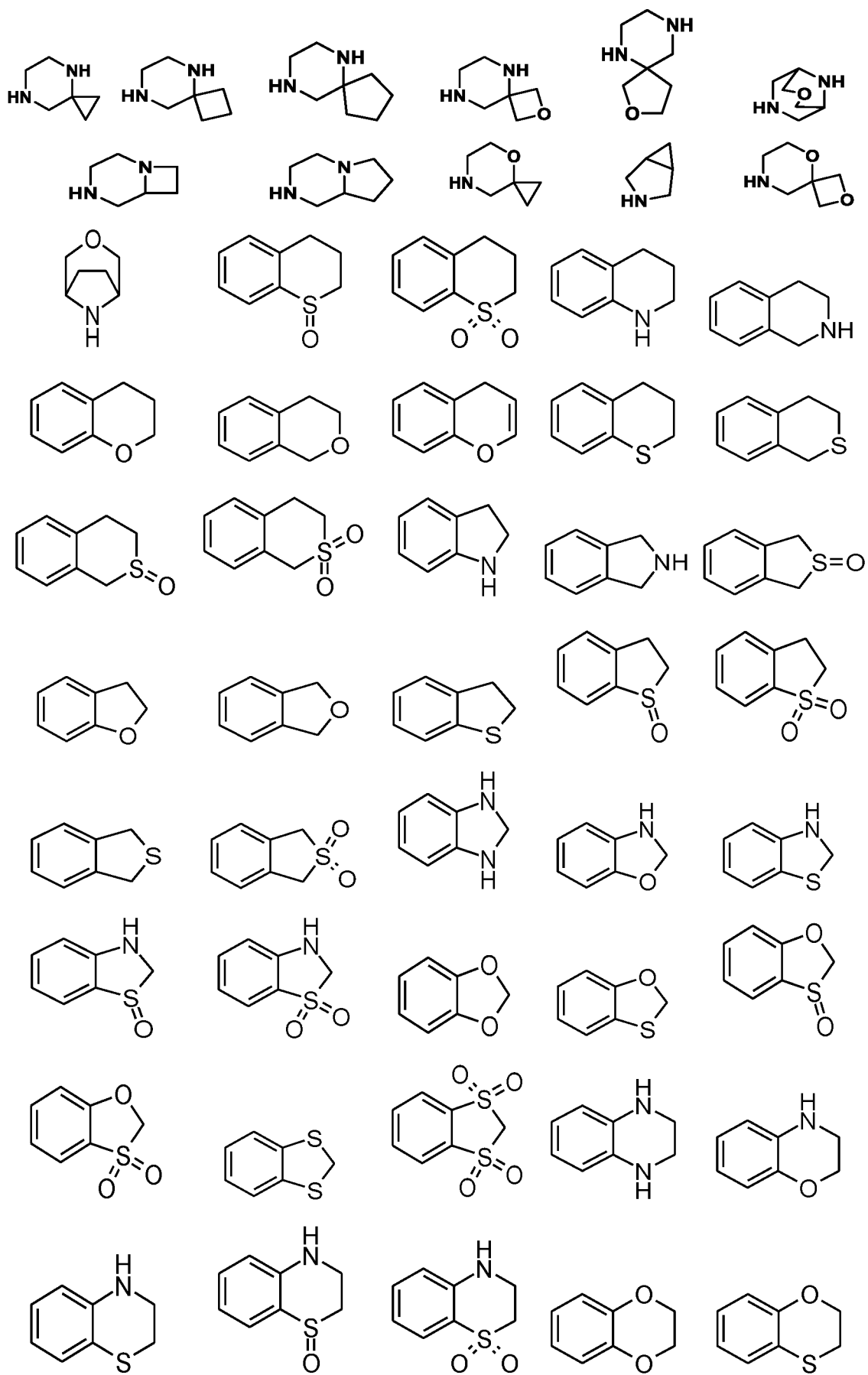
5 Если **гетероциклил** является замещенным, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. **Гетероциклил** сам может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы. Заместители на **гетероциклиле** не учитываются
10 в числе членов **гетероциклила**.

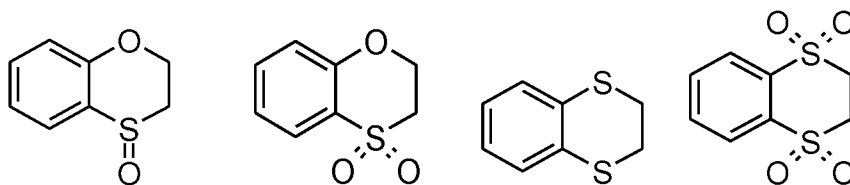
Примерами **гетероциклила** является тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, азиридинил, азетидинил, 1,4-диоксанил, азепанил, диазепанил, морфолинил, тиоморфолинил,
15 гомоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, гомотиоморфолинил, тиоморфолинил-*S*-оксид, тиоморфолинил-*S,S*-диоксид, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротипиранил, [1,4]-оксазепанил, тетрагидротиенил, гомотиоморфолинил-*S,S*-диоксид, оксазолидинонил, дигидропиразолил, дигидропирролил, дигидропиразинил, дигидропиридил,
20 дигидропиримидинил, дигидрофурил, дигидропиранил, тетрагидротиенил-*S*-оксид, тетрагидротиенил-*S,S*-диоксид, гомотиоморфолинил-*S*-оксид, 2,3-дигидроазет, 2*H*-пирролил, 4*H*-пиранил, 1,4-дигидропиридинил, 8-азабицикло[3.2.1]октил, 8-азабицикло[5.1.0]октил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептил, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил,
25 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 1-азабицикло[2.2.2]октил, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октил, 3,9-диазабицикло[4.2.1]нонил, 2,6-диазабицикло[3.2.2]нонил, 1,4-диокса-спиро[4.5]децил, 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]децил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептил, 2,7-диазаспиро[4.4]нонил, 2,6-диазаспиро[3.4]октил, 3,9-
30 диазаспиро[5.5]ундецил, 2.8-диазаспиро[4,5]децил и т.д.

Дополнительными примерами являются структуры, показанные ниже, которые могут быть присоединены с помощью каждого атома, несущего водород (в обмен на водород):









Предпочтительный моноциклический гетероцикл является 4 - 7 членным и имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Предпочтительными моноциклическими гетероциклами являются:
5 пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил и азетидинил.

Предпочтительный бициклический гетероцикл является 6 - 10 членным и имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

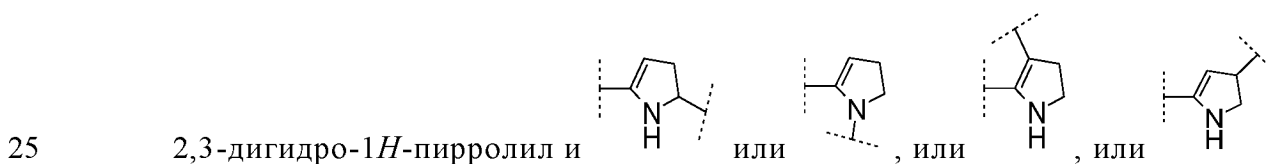
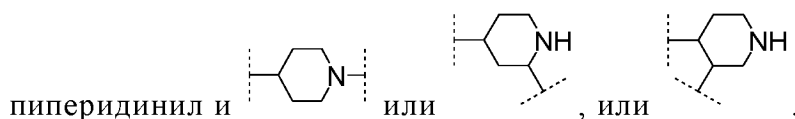
Предпочтительный трициклический гетероцикл является 9 членным и
10 имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Предпочтительный спирогетероцикл является 7 - 11 членным и имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Приведенное выше определение **гетероцикла** также применяют, если
15 **гетероцикл** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **гетероцикламино**, **гетероциклокси** или **гетероциклалкиле**.

Если свободная валентность **гетероцикла** является насыщенной, то получают **гетероцикл**.

Термин **гетероциклен** также является производным от ранее
20 определенного **гетероцикла**. **Гетероциклен**, в отличие от **гетероцикла**, является двухвалентным и требует двух партнеров по присоединению. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода в **гетероцикле**. Соответствующими группами являются например:



и т.д.

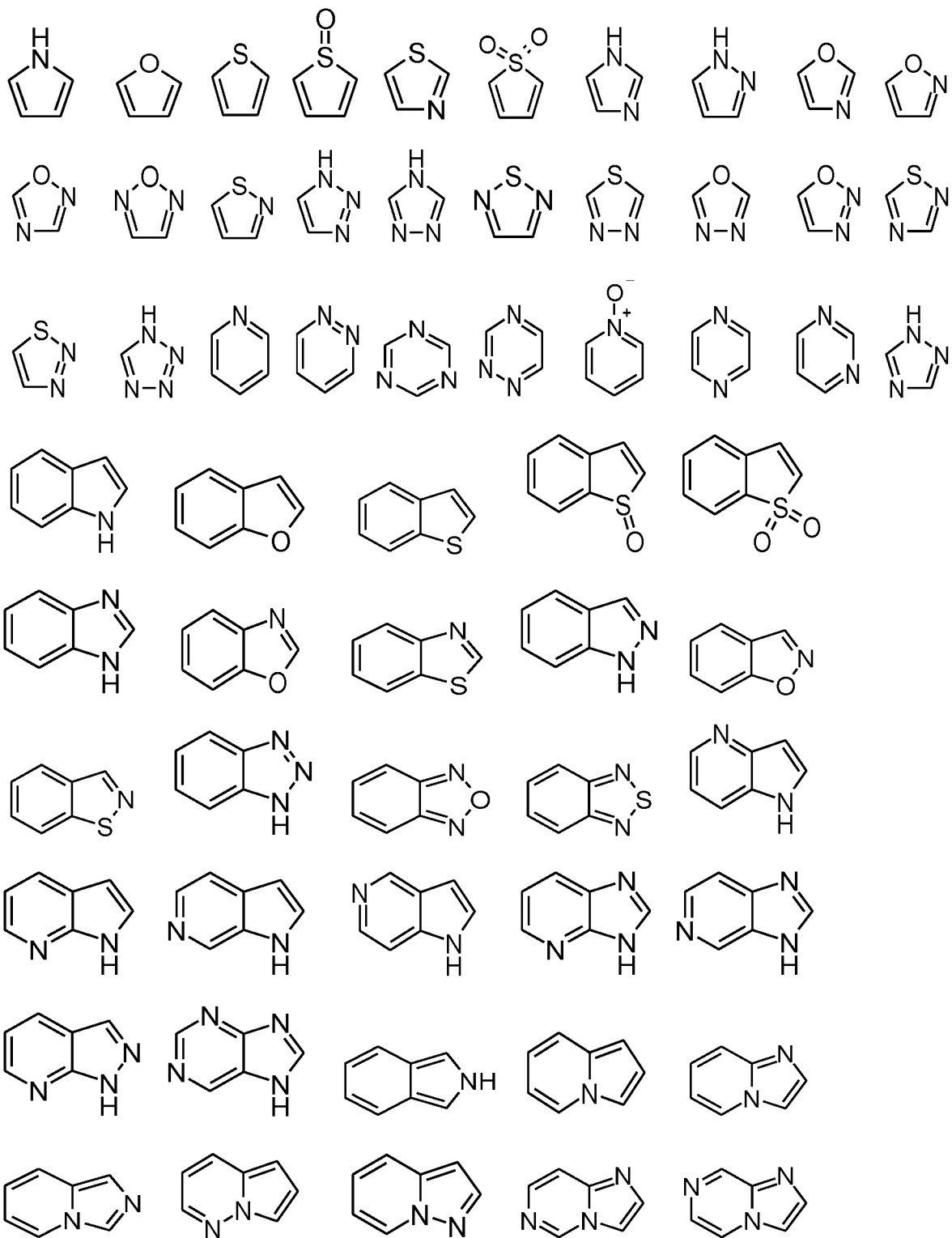
Приведенное выше определение **гетероциклилена** также применяют, если **гетероциклилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **НО-гетероциклиленамино** или **H₂N-гетероциклиленокси**.

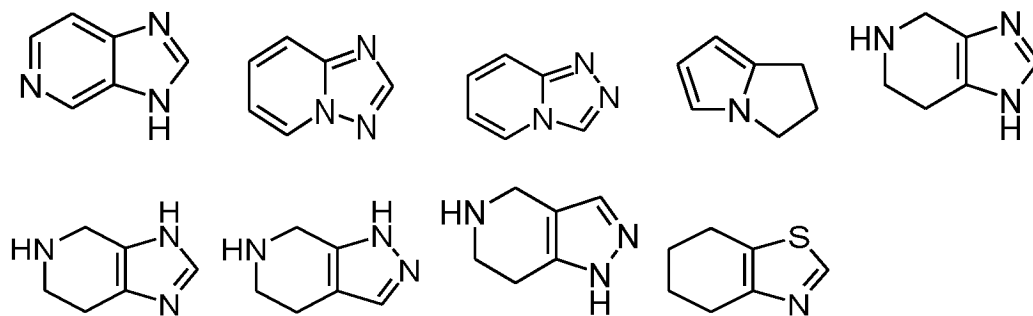
Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца с по меньшей мере одним гетероароматическим кольцом, которые по сравнению с соответствующим **арилом** или **циклоалкилом (циклоалкенилом)** содержат вместо одного или нескольких атомов углерода, один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, где полученная в результате группа должна быть химически стабильной. Обязательным условием наличия **гетероарила** является гетероатом и гетероароматическая система.

Если **гетероарил** должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. **Гетероарил** сам может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через любое подходящее положение кольцевой системы, как через углерод, так и азот. Заместители на **гетероариле** не учитываются в числе членов **гетероарила**.

Примерами **гетероарила** являются фурил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, пиридил-*N*-оксид, пирролил-*N*-оксид, пиримидинил-*N*-оксид, пиридазинил-*N*-оксид, пиразинил-*N*-оксид, имидазолил-*N*-оксид, изоксазолил-*N*-оксид, оксазолил-*N*-оксид, тиазолил-*N*-оксид, оксадиазолил-*N*-оксид, тиадиазолил-*N*-оксид, триазолил-*N*-оксид, тетразолил-*N*-оксид, индолил, изоиндолил, бензофурил, бензотиенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, индазолил, изохинолинил, хинолинил, хиноксалинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, бензотриазинил, индолизинил, оксазолпиридил, имидазопиридил, нафтиридинил, бензоксазолил, пиридопиридил, пиримидопиридил, пуринил, птеридинил, бензотиазолил, имидазопиридил, имидазотиазолил, хинолинил-*N*-оксид, индолил-*N*-оксид, изохинолил-*N*-оксид, хиназолинил-*N*-оксид, хиноксалинил-*N*-оксид, фталазинил-*N*-оксид, индолизинил-*N*-оксид, индазолил-*N*-оксид, бензотиазолил-*N*-оксид, бензимидазолил-*N*-оксид и т.д.

Дополнительными примерами являются структуры, показанные ниже, которые могут быть присоединены с помощью каждого атома, несущего водород (в обмен на водород):



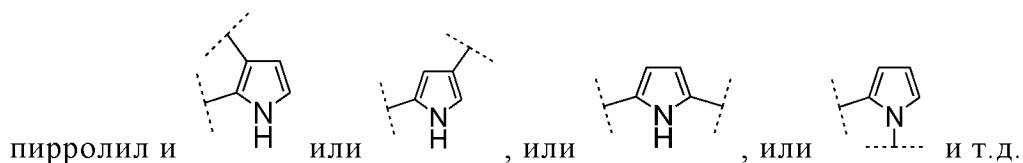


Предпочтительно, гетероарилы являются 5-6 членными моноциклическими или 9-10 членными бициклическими, в каждом случае с 1 - 4 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота и серы.

5 Приведенное выше определение **гетероарила** также применяют, если **гетероарил** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **гетероариламино**, **гетероарилокси** или **гетероарилалкиле**.

Если свободная валентность **гетероарила** является насыщенной, получают **гетероароматическую группу**.

10 Термин **гетероарилен** также является производным от ранее определенного **гетероарила**. **Гетероарилен**, в отличие от **гетероарила**, является двухвалентным и требует двух партнеров по присоединению. Формально, вторую валентность получают путем удаления атома водорода в **гетероариле**. Соответствующими группами являются например:



15 Приведенное выше определение **гетероарилена** также применяют, если **гетероарилен** является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в **НО-гетероариленамино** или **H₂N-гетероариленокси**.

20 Под термином **замещенный** подразумевается, что атом водорода, который непосредственно связан с рассматриваемым атомом, заменен на другой атом или другую группу атомов (**заместителем**). В зависимости от исходных условий (числа атомов водорода), на одном атоме может иметь место моно- или полизамещение. Замещение конкретным заместителем возможно только в том случае, если допустимые валентности заместителя и атома, который должен быть замещен, соответствуют друг другу и замещение приводит к стабильному

соединению (т.е. к соединению, которое самопроизвольно не превращается, например, путем перегруппировки, циклизации или элиминации).

Двухвалентные заместители, такие как =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ или т.п., могут быть заместителями только на атомах углерода, тогда как двухвалентные заместители =O и =NR также могут быть заместителем на атомах серы. Как правило, замещение двухвалентным заместителем может осуществляться только в кольцевых системах и требует замены двух геминальных атомов водорода, т.е. атомов водорода, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, который был насыщенным до замещения. Таким образом, замещение двухвалентным заместителем возможно только в случае группы -CH₂- или атомов серы (возможна только группа =O или группа =NR, одна или две группы =O или, например, одна группа =O и одна группа =NR, причем каждая группа замещает свободную электронную пару) кольцевой системы.

Изотопы: Следует понимать, что все раскрытия атома или соединения изобретения включают все подходящие изотопные варианты. В частности, ссылка на водород также включает дейтерий.

Сtereoхимия/сольваты/гидраты: Если не указано иное, во всем описании и прилагаемой формуле изобретения, приведенная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, *E/Z* изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеперечисленных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли таких соединений, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты и гидраты свободного соединения или сольваты и гидраты соли соединения.

Как правило, по сути чистые стереоизомеры можно получить в соответствии с методиками синтеза, известными специалисту в данной области, например, с помощью разделения соответствующих смесей, путем использования стереохимически чистых исходных веществ и/или посредством стереоселективного синтеза. В данной области техники известно, как получать оптически активные формы, например, путем разделения рацемических форм

или путем синтеза, например, исходя из оптически активных исходных веществ и/или с использованием хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения настоящего изобретения или промежуточные соединения можно получить с помощью асимметричного синтеза, например, путем получения и последующего разделения подходящих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые можно разделить известными методами (например, посредством хроматографического разделения или кристаллизации) и/или с использованием хиральных реагентов, такие как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

Кроме того, специалистам в данной области техники известно, как получать энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, как, например, посредством хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах, или путем разделения рацемической смеси с использованием подходящего разделяющего агента, например, с помощью образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующего разделения солей и высвобождения целевого соединения из соли, или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений с помощью оптически активных хиральных вспомогательных реагентов, последующего разделения диастереомеров и удаления хиральной вспомогательной группы, или путем кинетического разделения рацемата (например, с помощью ферментативного разделения); путем энантиоселективной кристаллизации конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях, или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Соли: фраза "**фармацевтически приемлемые**" используется в данной заявке для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соответствуют разумному соотношению польза/риск.

Используемое в данной заявке выражение "**фармацевтически приемлемые соли**" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его солей с кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли основных соединений, таких как амины, с минеральными или органическими кислотами; соли кислотных соединений, таких как карбоновые кислоты, с щелочными металлами или органическими соединениями; и т.п.

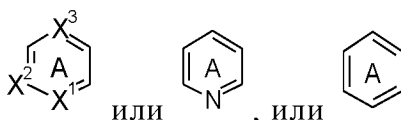
Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли можно получить по реакции этих соединений в форме свободной кислоты или основания с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

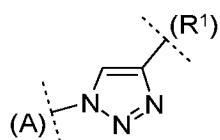
Соли других кислот, отличных от упомянутых выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений настоящего изобретения (например, соли - трифторацетаты), также составляют часть настоящего изобретения.

В представлении, таком как, например,



буква А служит для обозначения кольца с целью упростить, например, указание на присоединение рассматриваемого кольца к другим кольцам.

В случае двухвалентных групп, в которых важно определить, к каким соседним группам они присоединены и с какой валентностью, соответствующие партнеры по присоединению указаны в скобках, где это необходимо для уточнения, как в следующих представлениях:



или $(R^2) -C(=O)NH-$, или $(R^2) -NHC(=O)-$.

Если такое уточнение отсутствует, то двухвалентная группа может быть присоединена в обоих направлениях, т.е., например, $-C(=O)NH-$ также включает $-NHC(=O)-$ (и наоборот).

Группы или заместители часто выбирают из числа альтернативных групп/заместителей с соответствующим обозначением группы (например, R^a , R^b и т.д.). Если такая группа используется несколько раз для определения соединения в соответствии с изобретением в различных частях молекулы, следует обратить внимание на то, что различные варианты использования такой группы следует рассматривать как полностью независимые друг от друга.

Под терапевтическим эффективным количеством для целей настоящего изобретения подразумевают количество вещества, которое способно устранять симптомы болезни или предотвращать или облегчать эти симптомы, или которое продлевает выживаемость пациента, который подвергается лечению.

Список сокращений

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
АТФ	аденозин трифосфат
Bn	бензил
Woc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Bu	бутил
c	концентрация
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
д	день(дни)

ТСХ	тонкослойная хроматография
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	<i>N</i> -этил- <i>N,N</i> -диизопропиламин (основание Хюнига)
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMФА	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMCO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
экв.	эквивалент(-ы)
ЭРИ	электрораспылительная ионизация
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час(-ы)
НАТУ	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i>	изо
конц.	концентрированный
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
m-CPBA	<i>meta</i> -хлорпероксибензойная кислота
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минута(-ы)
МС	масс-спектрометрия
НФ	нормальная фаза
н.д.	нет данных
PBS	забуференный фосфатом физиологический раствор
Ph	фенил
Pr	пропил
Pу	пиридин

рац	рацемический
вост.	восстановление
Rf (R _f)	фактор удержания
ОФ	обращенная фаза
к.т.	температура окружающей среды
с	секунда(-ы)
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
S _N	нуклеофильное замещение
tBu	<i>трет</i> -бутил
TEA	триэтиламин
темп.	температура
<i>трет</i>	третичный
Tf	трифлат
ТФУ	трифтороуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
t _{удерж.}	время удержания (ВЭЖХ)
Ts	тозилат
СВЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолетовый
мас.	масса, массовый

Примеры

Особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют принципы изобретения с помощью примера без ограничения его объема:

Получение соединений в соответствии с изобретением

Общее

Если не указано иначе, все реакции проводят в коммерчески доступных установках с использованием методов, обычно используемых в химических лабораториях. Исходные вещества, которые чувствительны к воздуху и/или влаге, хранят в атмосфере защитного газа, и соответствующие реакции и

манипуляции с ними проводят также в атмосфере защитного газа (азот или аргон).

Если соединение должно быть представлено как структурной формулой, так и его названием, в случае неопределенности структурная формула имеет решающее значение.

Реакции в микроволновой печи проводят в инициаторе/реакторе производства Biotage, или в Explorer производства CEM, или в Synthos 3000 или Monowave 3000 производства Anton Paar, в герметичных емкостях (предпочтительно 2, 5 или 20 мл), предпочтительно при перемешивании.

Хроматография

Тонкослойную хроматографию проводят на готовых 60 - силикагелевых ТСХ-пластинах на стекле (с флуоресцентным индикатором F-254) производства Merck.

Препаративную хроматографию высокого давления (ОФ ВЭЖХ)

приведенных в качестве примера соединений в соответствии с изобретением проводят на системах Agilent или Gilson с колонками производства Waters (названия: SunFire™ Prep C18, OBD™ 10 мкм, 50 x 150 мм, или SunFire™ Prep C18 OBD™ 5 мкм, 30 x 50 мм, или XBridge™ Prep C18, OBD™ 10 мкм, 50 x 150 мм, или XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 мкм, 30 x 150 мм, или XBridge™ Prep C18, OBD™ 5 мкм, 30 x 50 мм) и YMC (названия: Actus-Triart Prep C18, 5 мкм, 30 x 50 мм).

Для элюирования соединений используют различные градиенты H₂O/ACN, причем в случае систем Agilent в воду добавляют 5% кислотного модификатора (20 мл HCOOH на 1 л H₂O/ACN (1/1)) (кислотные условия). В случае систем Gilson в воду добавляют 0.1% HCOOH.

Для проведения хроматографии в основных условиях в случае систем Agilent также используют градиенты H₂O/ACN, при этом воду подщелачивают путем добавления 5% основного модификатора (50 г NH₄HCO₃ + 50 мл NH₃ (25% в H₂O) для приготовления 1 л H₂O раствора). В случае систем Gilson воду подщелачивают следующим образом: 5 мл раствора NH₄HCO₃ (158 г на 1 л H₂O) и 2 мл NH₃ (28% в H₂O) доводят до 1 л с помощью H₂O.

Сверхкритическую флюидную хроматографию (СФХ) промежуточных соединений и приведенных в качестве примера соединений в соответствии с изобретением проводят на СФХ-системе JASCO со следующими колонками:

Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak AD (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak AS (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak IC (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak IA (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OD (250 x 20 мм, 5 мкм), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 мм, 5 мкм).

- 5 **Аналитическую ВЭЖХ (контроль реакций)** промежуточных и конечных соединений проводят с использованием колонок производства Waters (названия: XBridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 20 мм, или XBridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм, или Aquity UPLC ВЕН C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм) и УМС (названия: Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм) и Phenomenex (названия: Luna C18, 5.0 мкм, 2.0 x 30 мм).
- 10 Аналитическое оборудование в каждом случае также оснащено масс-детектором.

ВЭЖХ-масс-спектрометрия/УФ-спектрометрия

- Значения времени удержания/МС-ЭРИ⁺ для характеристики приведенных в качестве примера соединений в соответствии с изобретением получают с использованием приборов ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-детектором). Соединениям, которые элюируются на пике инъекции, приводят время удержания $t_{удерж.} = 0.00$.
- 15

Метод А

	ВЭЖХ	система Agilent 1100
20	МС	1200 серия, ЖХ/МСД (ИАД-ЭР +/-3000В, квадруполь, G6140)
	Настройки сигнала МСД	Сканирование в режиме положит./отрицат. ионов, 120 – 900 m/z
	Сигнал детектирования	315 нм (ширина полосы 170 нм, отключенный эталон)
25	Диапазон спектра	230 – 400 нм
	Ширина пика	<0.01 мин
	Колонка	Waters, Xbridge C18, 2.5 мкм, колонка 2.1x20 мм
	Температура колонки	60°C
	Растворитель	А: 20 мМ водн. NH ₄ HCO ₃ /NH ₃ pH 9
30		В: АСN квалификации "для ВЭЖХ"
	Поток	1.00 мл/мин
	Градиент	0.00 – 1.50 мин: от 10% до 95% В 1.50 – 2.00 мин: 95% В 2.00 – 2.10 мин: от 95% до 10% В

Метод В

	ВЭЖХ	система Agilent 1260
	МС	1200 серия, ЖХ/МСД (ММ-ЭР+ХИАД +/- 3000 В, квадруполь, G6130)
5	Детектирование	УФ: 254 нм (ширина полосы 8, отключенный эталон) УФ: 230 нм (ширина полосы 8, отключенный эталон) УФ диапазон спектра: 190 – 400 нм; шаг: 4 нм МС: режим положительных и отрицательных ионов
	Диапазон масс	100 – 800 m/z
10	Колонка	Waters; номер по каталогу 186003389; XBridge ВЕН С18, 2,5 мкм, 30 x 2.1 мм
	Температура колонки	45°C
	Растворитель	А: 5 мМ NH ₄ HCO ₃ /19 мМ NH ₃ в H ₂ O; В: АСN (квалификации "для ВЭЖХ")
15	Поток	1.40 мл/мин
	Градиент	0.00 – 1.00 мин: от 5% В до 100% В 1.00 – 1.37 мин: 100% В 1.37 – 1.40 мин: от 100% В до 5% В

Метод С

20	ВЭЖХ	Agilent 1260 серии
	МС	Agilent, ЖХ/МСД, квадруполь
	Детектирование	МС: режим положительных и отрицательных ионов
	Диапазон масс	100 – 750 m/z
	Колонка	Waters X-Bridge ВЕН С18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм ХР
25	Температура колонки	45°C
	Растворитель	А: 20 мМ NH ₄ HCO ₃ /30 мМ NH ₃ в H ₂ O; В: АСN (квалификации "для ВЭЖХ")
	Поток	1.40 мл/мин
	Градиент	0.00 – 1.00 мин: от 15% В до 95% В 1.00 – 1.30 мин: 95% В
30		

Метод D

	ВЭЖХ	система Agilent 1100/1200
	МС	1200 серия, ЖХ/МСД (ММ-ЭР + ХИАД +/- 3000 В, квадруполь, G6130В)

	Настройки сигнала МСД Сканирование в режиме положит. ионов 150 – 750
	Сигнал детектирования УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 8, отключенный эталон)
	Спектр диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм
5	Ширина пика >0.0031 мин (время отклика 0.063 с, 80 Гц)
	Колонка Waters, номер по каталогу 186003389, колонка XBridge ВЕН С18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм)
	Температура колонки 45°C
	Растворитель А: 5 мМ NH ₄ НСО ₃ /18 мМ NH ₃ в H ₂ O (рН = 9.2)
10	В: АСN (квалификации "для ВЭЖХ")
	Поток 1.4 мл/мин
	Градиент 0.0 – 1.0 мин: от 15% до 95% В
	1.0 – 1.1 мин: 95% В
	Время остановки: 1.3 мин.
15	Метод E
	ВЭЖХ система Agilent 1100/1200
	МС 1200 серия, ЖХ/МСД (ММ-ЭР + ХИАД +/- 3000 В, квадруполь, G6130В)
	Настройки сигнала МСД Сканирование в режиме положит./отрицат. ионов, 150 – 750
20	Сигнал детектирования УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 8, отключенный эталон)
	Спектр диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм
	Ширина пика >0.0031 мин (время отклика 0.063 с, 80 Гц)
25	Колонка Waters, номер по каталогу 186003389, колонка XBridge ВЕН С18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм)
	Температура колонки 45°C
	Растворитель А: 5 мМ NH ₄ НСО ₃ /18 мМ NH ₃ в H ₂ O (рН = 9.2)
	В: АСN (квалификации "для ВЭЖХ")
30	Поток 1.4 мл/мин
	Градиент 0.0 – 1.0 мин: от 15% до 95% В
	1.0 – 1.1 мин: 95% В
	Время остановки: 1.3 мин.

Метод F

	ВЭЖХ	система Agilent 1100/1200
	МС	1200 серия, ЖХ/МСД (ИАД-ЭР +/- 3000/3500 В, квадруполь, G6140A)
5	Настройки сигнала МСД	Сканирование в режиме положит./отрицат. ионов, 150 – 750
	Сигнал детектирования	УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 10, отключенный эталон)
	Спектр	диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм
10	Ширина пика	>0.0031 мин (время отклика 0.063 с, 80 Гц)
	Колонка	УМС; номер по каталогу TA12S03-0302WT; колонка Triart C18, 3 мкм, 12 нм; 30 x 2.0 мм
	Температура колонки	45°C
	Растворитель	А: H ₂ O + 0.11% муравьиной кислоты
15		В: ACN + 0.1% муравьиной кислоты (квалификации "для ВЭЖХ")
	Поток	1.4 мл/мин
	Градиент	0.0 – 1.0 мин: от 15% до 95% В 1.0 – 1.1 мин: 95% В
20	Время остановки:	1.23 мин.

Метод G

	СВЭЖХ-МС	Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2
	Настройки сигнала МСД	Сканирование в режиме положит. & отрицат. ионов 100 – 1500,
25		Напряжение источника: Напряжение на капилляре (кВ)- 3.50, Конус (В): 50
		Темп. источника: Темп. десольватации (°С): 350
		Поток исходного газа: Десольватация (л/ч): 750, Конус (л/ч): 50
30	Сигнал детектирования	Диодная матрица
	Спектр	Диапазон: 200 – 400 нм; Разрешение: 1.2 нм
	Частота ввода проб	10 точек/с
	Колонка	AQUITY UPLC BEH C18 1.7 мкм, 2.1X50 мм
	Температура колонки	35°C

	Растворитель	A: 0.07% муравьиной кислоты в ACN B: 0.07% муравьиной кислоты в воде
	Поток	0.6 мл/мин
5	Градиент	0.0 – 0.30 мин: 97% B 0.30 – 2.20 мин: от 97% до 2% B 2.20 – 3.30 мин: 2% B 3.30 – 4.50 мин: от 2% до 97% B 4.50 – 4.51 мин: 97% B
	Метод H	
10	СВЭЖХ-МС	Waters Acquity-Binary Solvent Manager-UPLC-SQ Detector-2
	Настройки сигнала МСД	Сканирование в режиме положит. & отрицат. ионов 100 – 1500, Напряжение источника: Напряжение на капилляре (кВ)- 3.50, Конус (В): 50
15		Темп. источника: Темп. десольватации (°С): 350 Поток исходного газа: Десольватация (л/ч): 750, Конус (л/ч): 50
	Сигнал детектирования	Диодная матрица
20	Спектр	Диапазон: 200 – 400 нм;
	Разрешение:	1.2 нм
	Частота ввода проб	10 точек/с
	Колонка	AQUITY UPLC BEH C18 1.7 мкм, 2.1X50 мм
	Температура колонки	35°С
25	Растворитель	A: 0.07% муравьиной кислоты в ACN B: 0.07% муравьиной кислоты в воде
	Поток	0.6 мл/мин
30	Градиент	0.0 – 0.40 мин: 97% B 0.40 – 2.50 мин: от 97% до 2% B 2.50 – 3.40 мин: 2% B 3.40 – 3.50 мин: от 2% до 97% B 3.50 – 4.0 мин: 97% B

Метод I

ЖХ-МС Waters Arc-HPLC-SQ Detector-2

Настройки сигнала МСД ЭРИ Сканирование в режиме положит. & отрицат.
ионов

5 Напряжение на капилляре 3.50 кВ, напряжение на конусе 30В, Газ десольватации 750 л/ч, Темп. десольватации 350°C

Колонка X-Bridge C18, 4.6x 75 мм, 3.5 мк

Температура колонки 35°C

10 Растворитель А: 10 мМ ацетат аммония в воде
В: АСN

Поток 1.0 мл/мин

Градиент 0.0 – 0.75 мин: 5% В
0.75 – 1.50 мин: от 5% до 40% В15 1.50 – 5.0 мин: от 40% до 98% В
5.0 – 7.0 мин: 98% В**Метод J**

ЖХ-МС Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

Настройки сигнала МСД ЭРИ Сканирование в режиме положит. & отрицат.
ионов

20 Напряжение на капилляре 3.50 кВ, напряжение на конусе 50В, Газ десольватации 750 л/ч, Темп. десольватации 350°C

Колонка Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

25 Температура колонки 35°C

Растворитель А: 0.05% ТФУ в АСN
В: 0.05% ТФУ в воде

Поток 0.6 мл/мин

30 Градиент 0.0 – 0.3 мин: 97% В
0.3 – 2.2 мин: от 97% до 2% В
2.2 – 3.3 мин: 2% В

Метод К

	ЖХ-МС	Waters Arc-HPLC-SQ Detector-2
	Настройки сигнала МСД ЭРИ	Сканирование в режиме положит. & отрицат. ионов
5		Напряжение на капилляре 3.50 кВ, напряжение на конусе 30 В, Газ десольватации 750 л/ч Темп. десольватации 350°C
	Колонка	X-Bridge C18, 4.6x 50 мм, 3.5 мкм
	Температура колонки	35°C
10	Растворитель	А: 10 мМ ацетат аммония в воде В: АСN
	Поток	2.0 мл/мин
	Градиент	0.0 – 0.2 мин: 10% В 0.2 – 2.50 мин: от 10% до 75% В 2.50 – 3.0 мин: от 75% до 100% В 3.0 – 4.8 мин: 100% В
15		

Метод L

	ВЭЖХ	Agilent 1260 серии
	МС	Agilent, ЖХ/МСД, Квадруполь
20	Детектирование	МС: режим положительных и отрицательных ионов
	Диапазон масс	550 – 1200 m/z
	Колонка	Waters X-Bridge ВЕН C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм ХР
	Температура колонки	45°C
	Растворитель	А: 20 мМ NH ₄ HCO ₃ /30 мМ NH ₃ в H ₂ O; В: АСN (квалификации "для ВЭЖХ")
25		
	Поток	1.40 мл/мин
	Градиент	0.00 – 1.50 мин: от 50% В до 95% В 1.50 – 2.00 мин: 95% В

Метод М

30	ВЭЖХ	Agilent 1260 серии
	МС	Agilent, ЖХ/МСД, Квадруполь
	Детектирование	МС: режим положительных и отрицательных ионов
	Диапазон масс	550 – 1200 m/z
	Колонка	Waters X-Bridge ВЕН C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм ХР

	Температура колонки	45°C
	Растворитель	А: 20 мМ NH ₄ HCO ₃ /30 мМ NH ₃ в H ₂ O; В: ACN (квалификации "для ВЭЖХ")
	Поток	1.40 мл/мин
5	Градиент	0.00 – 1.00 мин: от 50% В до 95% В 1.00 – 1.30 мин: 95% В
	Метод N	
	ВЭЖХ	Agilent 1260 серии
	МС	Agilent, ЖХ/МСД, Квадруполь
10	Детектирование	МС: режим положительных и отрицательных ионов
	Диапазон масс	100 – 750 m/z
	Колонка	YMC-Triart C18, 3 мкм, 12 нм, 2.0x30 мм
	Температура колонки:	45°C
15	Растворитель	А: H ₂ O+0.11% муравьиной кислоты; В: ACN (квалификации "для ВЭЖХ")+0.1% муравьиной кислоты
	Поток:	1.40 мл/мин
	Градиент:	0.00 – 1.00 мин: от 15% В до 95% В 1.00– 1.30 мин: 95% В
20	Метод O	
	ВЭЖХ	Waters - Alliance 2996
	Сигнал детектирования	ФДМ детектор
	Спектр	Диапазон: 200 – 400 нм; Разрешение: 1.2 нм
	Частота ввода проб	1 точек/с
25	Параметры ИДСР	Давление газа: 50 фунтов на кв. дюйм, Темп. трубки дрейфа: 50°C, Приращение: 500
	Колонка	Atlantis T3 (4.6 x 250 мм) 5.0 мкм
	Температура колонки	Окружающей среды
30	Растворитель	А: 10 мМ Ацетат аммония В: ACN
	Поток	0.7 мл/мин
	Градиент	0.0 – 1.20 мин: 2% В 1.2 – 10.0 мин: от 2% до 98% В 10.0 – 12.0 мин: 98% В

12.0 – 14.0 мин: от 97% до 2% В

14.0 – 16.0 мин: 2% В

Метод Р

СВЭЖХ-МС Waters Acquity-UPLC-SQ Detector-2

- 5 Настройки сигнала МСД Сканирование в режиме положительных & отрицательных ионов 100 – 1500,
Напряжение источника: Напряжение на капилляре (кВ)- 3.50, Конус (В): 50
Темп. источника: Темп. десольватации (°С): 350
- 10 Поток исходного газа: Десольватация (л/ч): 650
Сигнал детектирования Диодная матрица
Спектр Диапазон: 200 – 400 нм; Разрешение: 1.2 нм
Частота ввода проб 10 точек/с
Параметры ИДСР: GAS:2.0 SLM, Темп. небулайзера: 40°С, Темп. испарения: 45°С
- 15 Колонка AQUITY UPLC BEH C18 1.7 мкм, 2.1X 50 мм
Температура колонки 50°С
Растворитель А: 0.05% муравьиной кислоты в воде
В: 0.05% муравьиной кислоты в АСN
- 20 Поток 0.6 мл/мин
Градиент 0.0 – 2.20 мин: от 3% до 98% В
2.20 – 3.20 мин: 98% В
3.20 – 3.50 мин: от 98% до 3% В
3.50 – 4.20 мин: 2% В

25 **Метод Q**

ВЭЖХ-МС Waters Arc-HPLC - 2998PDA Detector - SQ Detector-2

- 30 Настройки сигнала МСД Сканирование в режиме положит. & отрицат. ионов 100 – 1500,
Напряжение источника: Напряжение на капилляре (кВ)- 3.50, Конус (В): 30
Темп. источника: Темп. десольватации (°С): 350
Поток исходного газа: Десольватация (л/ч): 750
Сигнал детектирования ФДМ детектор
Спектр Диапазон: 200 – 400 нм; Разрешение: 1.2 нм

	Частота ввода проб	10 точек/с
	Колонка	X-Bridge C18, 4.6x 50 мм, 3.5 мкм
	Температура колонки	35°C
5	Растворитель	A: 10 mM ацетат аммония в воде B: ACN
	Поток	1.0 мл/мин
	Градиент	0.0 – 0.75 мин: 5% B 0.75 – 1.50 мин: от 5% до 40% B 1.50 – 5.0 мин: от 40% до 98% B 5.0 – 7.0 мин: 98% B 7.0 – 9.0 мин: от 98% до 5% B 9.0 – 10.01 мин: 5% B
10		
	Метод R	
	ВЭЖХ	система Agilent 1200
15	Колонка	колонка Chiralpak IE, 5.0 мкм, 2.1x150 мм
	Температура колонки	40°C
	Растворитель	EtOH/Гептан 1:1 + 0.1% диэтиламина (изократический режим)
	Поток	0.60 мл/мин
20	<u>ГХМС</u>	
	Метод U	
	ГХ	ГХ система Agilent Technologies-7890B с автодозатором 7693 и МСД 5977А
	Температура блока ввода проб	230°C
25	Поток через колонку	2.0 мл/мин
	Задержка на выход растворителя	1.5 мин
	Отношение деления потока	10:01
	Температурная программа термостата колонки	100°C/1 мин, 20°C/мин/310°/5 мин
30	Общее время записи хроматограммы	16 мин
	Температура интерфейса	150°C
	Температура источника ионов	230°C
	Газ	He
	Колонка & Размеры колонки	ZB-5MS (30 м X 0.32 мм; 1 мкм)

МСД, диапазон сканирования 50-900

Метод V

ГХ ГХ система Agilent Technologies-7890В с автодозатором 7693 и МСД 5977А

- 5 Температура блока ввода проб 230°C
 Поток через колонку 2.0 мл/мин
 Задержка на выход растворителя 1.5 мин
 Отношение деления потока 10:01
 Температурная программа термостата колонки 40°C/2 мин,
 10 15°C /мин/200°C/1 мин, 25°C/мин/310°C/0 мин,
 Общее время записи хроматограммы 18 мин
 Температура интерфейса 150°C
 Температура источника ионов 230°C
 Газ He
 15 Колонка & Размеры колонки ZB-5MS (30 м X 0.32 мм; 1 мкм)
 МСД, диапазон сканирования 50-900

Метод W

ГХ ГХ Система Agilent Technologies-7890В с автодозатором 7693 и МСД 5977А

- 20 Температура блока ввода проб 230°C
 Поток через колонку 2.0 мл/мин
 Задержка на выход растворителя 1.5 мин
 Отношение деления потока 10:01
 Температурная программа термостата колонки 60°C/3 мин,
 25 20°C/мин/310°C/2 мин
 Общее время записи хроматограммы 18 мин
 Температура интерфейса 150°C
 Температура источника ионов 230°C
 Газ He
 30 Колонка & Размеры колонки ZB-5MS (30 м X 0.32 мм; 1 мкм)

Метод СФХ-1

Модель Waters UPC²-MS
 Программное обеспечение Empower3
 МС QDa

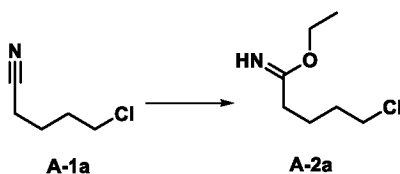
	Колонка	CHIRALCEL OX-3(4.6*150 мм) 3 мкм
	Растворитель А	CO ₂
	Растворитель В	ACN
	Общий поток	3 г/мин
5	% Соразтворителя	15
	АРПД	1500 фунтов на кв. дюйм
	Температура колонки	30°C
	ФДМ диапазон	от 200 нм до 400 нм
	Разрешение	1.2 нм
10	Параметры МС	
	QDa, диапазон сканирования МС	от 100 Да до 1000 Да
	Напряжение на конусе	
	Сканирование в режиме положительных ионов	20 В
	Сканирование в режиме отрицательных ионов	15 В
15	Метод СФХ-2	
	Модель	Waters UPC ² -MS
	Программное обеспечение	Empower3
	МС	QDa
	Колонка	(R,R) WHELK-01(4.6x150 мм) 3.5 мкм
20	Растворитель А	CO ₂
	Растворитель В	0.5% изопропиламина в изопропанол
	Общий поток	3 г/мин
	% соразтворителя	40
	АРПД	1500 фунтов на кв. дюйм
25	Температура колонки	30°C
	ФДМ диапазон	от 200 нм до 400 нм
	Разрешение	1.2 нм
	Параметры МС	
	QDa, диапазон сканирования МС	от 100 Да до 1000 Да
30	Напряжение на конусе	
	Сканирование в режиме положительных ионов	20 В
	Сканирование в режиме отрицательных ионов	15 В
	Соединения в соответствии с изобретением и промежуточные соединения	

получают методами синтеза, описанными в настоящей заявке, где заместители

общих формул имеют значения, указанные выше. Эти методы предназначены для иллюстрации изобретения, не ограничивая его объекты и объем заявляемых соединений такими примерами. Если получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными или их синтез описан в предшествующем уровне техники, или они могут быть получены аналогично известным соединениям предшествующего уровня техники или способами, описанными в настоящей заявке, т.е. синтез этих соединений доступен химику-органику. Вещества, описанные в литературе, могут быть получены в соответствии с опубликованными методами синтеза. Если химическая структура далее представлена без точной конфигурации стереоцентра, например, асимметрично замещенного атома углерода, обе конфигурации считаются включенными и раскрытыми в таком представлении. Представление стереоцентра в рацемической форме всегда должно включать и раскрывать оба энантиомера (если не существует другого определенного стереоцентра) или все другие потенциальные диастереомеры и энантиомеры (если существуют дополнительные, определенные или неопределенные стереоцентры).

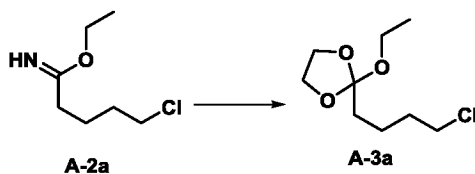
Синтез спирокетонных промежуточных соединений А

Экспериментальная методика синтеза А-2а



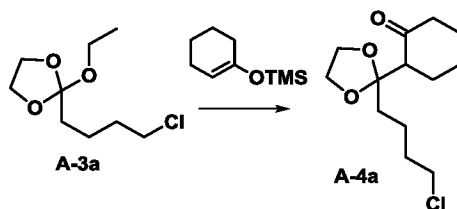
К суспензии 5-хлорпентаннитрила (22.9 г, 195 ммоль, 1.00 экв.) в EtOH (136 мл) по каплям добавляют ацетилхлорид (111 мл, 1.56 моль, 8.00 экв.) при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до к.т. и перемешивают в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и промывают с помощью Et₂O, и сырой продукт **A-2a** используют в виде HCl соли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 164$).

Экспериментальная методика синтеза А-3а



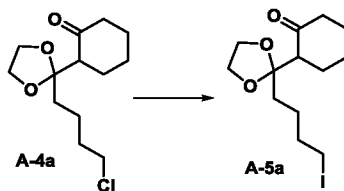
Сырое **A-2a** (HCl соль) (28.0 г, 140 ммоль, 1.00 экв.) и этиленгликоль (7.38 г, 119 ммоль, 0.90 экв.) растворяют в ДХМ (300 мл) и перемешивают при к.т. в течение 6 д. Полученную в результате суспензию концентрируют при пониженном давлении, разбавляют с помощью Et₂O (200 мл) и фильтруют. 5 Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, вносят в ДХМ (200 мл) и обрабатывают раствором КОН (2 М в воде, 150 мл). Смесь перемешивают при к.т. в течение ночи, сохраняя фазы в целости. Фазы разделяют, водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (2 х) и объединенные органические фазы сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. 10 Сырой ортоэфир **A-3a** используют на следующей стадии без дополнительной очистки (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 1.37$ мин; $[M+H]^+ = 163$).

Экспериментальная методика синтеза A-4a



Сырое **A-3a** (22.3 г, 107 ммоль, 1.00 экв.), 1-циклогексенилокситриметилсилан (16.4 мл, 82.3 ммоль, 0.80 экв.) и хлорид цинка (10.2 г, 74.8 ммоль, 0.70 экв.) растворяют в ДХМ (120 мл) и перемешивают при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь обрабатывают путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при 20 пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением целевого соединения **A-4a** (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 1.25$ мин; $[M+H]^+ = 283$).

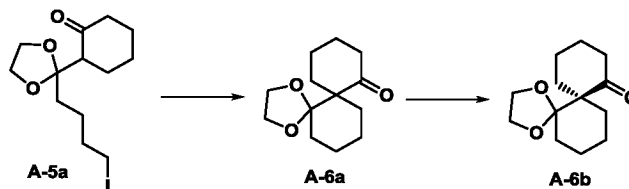
Экспериментальная методика синтеза A-5a



A-4a (14.9 г, 57.1 ммоль, 1.00 экв.) и йодид натрия (25.9 г, 171 ммоль, 3.00 экв.) растворяют в ацетоне (120 мл) и перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, разбавляют с помощью ДХМ и промывают насыщенным

раствором тиосульфата натрия. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт **A-5a** используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 Экспериментальная методика синтеза **A-6b**



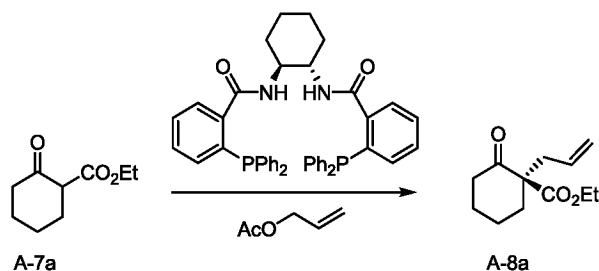
A-5a (30.0 г, 85.0 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ТГФ. Смесь обрабатывают *трет*-бутоксидом калия (28.7 г, 256 ммоль, 3.0 экв.) при 0°C и перемешивают при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасят путем добавления воды (2 мл) и разбавляют посредством добавления Et₂O и насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением (рацемического) соединения **A-6a** (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 1.17$ мин; $[M+H]^+ = 225$).

15 Последовательность реакций **A-1a** → **A-6a** основана на публикации Marko *и др.*, *THL* **2003**, *44*, 3333-3336 и Maulide *и др.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *19*:3962-3967.

20 Затем энантиомер **A-6b** можно получить после хирального разделения с помощью СФХ (с использованием колонки Lux Cellulose-4 (250x30 мм, 5 мкм), при температуре колонки 30°C, 90% CO₂, 10% ACN в качестве соразтворителя) с элюированием энантиомера **A-6b** (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 1.17$ мин; $[M+H]^+ = 225$ / СФХ метод: СФХ-1; $t_{\text{удерж.}} = 2.99$ мин) в виде 2^{-го} пика после другого энантиомера.

Альтернативная методика синтеза **A-6b**

25 Стадия 1

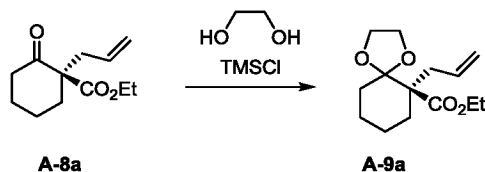


В сухой и чистый реактор загружают толуол (234 л) в атмосфере азота (примечание: общее количество толуола для этой реакции - 2.5 об.). Добавляют воду (1.56 кг, 85.5 моль, выдерживают соотношение $\text{H}_2\text{O} : \text{Pd} = 160:1$) с последующей промывкой линии загрузки 1,1,3,3-тетраметилгуанидином (175.5 кг, 1527.6 моль, 2.0 экв.) в атмосфере азота, и затем толуолом (13 л). В атмосфере азота добавляют **A-7a** (130.0 кг, 763.8 моль) с последующей промывкой толуолом (13 л). В атмосфере азота добавляют аллилацетат (98.8 кг, 992.9 моль, 1.3 экв.) и промывают толуолом (13 л). При перемешивании смесь охлаждают до 10°C в течение 0.5 ч. Загрузку дегазируют путем барботирования азота через раствор в течение ~30 мин. Добавляют лиганд Троста (S,S)-DACH-Ph (0.429 кг, 0.619 моль, 0.081 мол.%) в дегазированном толуоле (13 л) (примечание: выдерживают соотношение $\text{Pd} : \text{лиганд} = 1 : 1.15$) с последующей промывкой дегазированным толуолом (13 л). Добавляют димер хлорида аллилпалладия(II) (97.5 г, 267 моль, 0.035 мол.%) в дегазированном толуоле (13 л) с последующей промывкой дегазированным толуолом (13 л). Загрузку выдерживают при $10-15^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 8 ч. После того, как согласно ВЭЖХ реакция завершится, добавляют раствор N-ацетил-L-цистеина (3.9 кг, 22.9 моль, 0.03 экв.) в воде (260 л) при температуре ниже 25°C . Полученный в результате раствор нагревают до $20-25^\circ\text{C}$ и выдерживают при $20-25^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 1 ч. После разделения фаз для отбрасывания нижнего водного слоя, добавляют 10 мас.% водный раствор NH_4Cl (260 л). После перемешивания смеси в течение 10 мин, нижний водный слой сливают. Органическую фазу дополнительно промывают водой (130 л). Органический слой фильтруют через очень короткую набивку Целита и реактор и набивку Целита промывают толуолом (65 л). Фильтрат загружают в чистый реактор и затем толуол отгоняют в вакууме при $40-50^\circ\text{C}$. Сырой продукт непосредственно используют на следующей стадии или продукт сливают в контейнер с помощью минимального количества толуола (65 л) и хранят при $20-23^\circ\text{C}$. 150 кг **A-8a** обычно получают в виде светло-желтого масла с выходом 96% и энантиомерным соотношением $\geq 90:10$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5.75 (ddt, $J = 14.8, 9.4, 7.5$ Гц, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.61 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Гц, 1H), 2.51-2.43 (m, 3H), 2.33 (dd, $J = 13.9, 7.9$ Гц, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.50-1.42 (m,

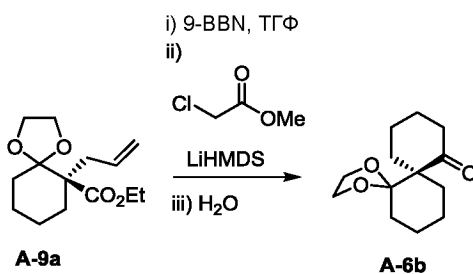
1H), 1.25 (t, J = 7.1 Гц, 3H). 13С ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 207.7, 171.6, 133.5, 118.4, 61.3, 61.0, 41.3, 39.4, 35.9, 27.7, 22.6, 14.3. ЭРИ-МС: m/z 211 [M+H]⁺.

Стадия 2



5 В реактор, содержащий **A-8a** (150 кг, 713.4 моль) со стадии 1 (менее 1 об. толуола, если используется) добавляют этиленгликоль (600 л) с получением желтой двухфазной смеси. После охлаждения смеси до 10-15°C, со скоростью, обеспечивающей поддержание внутренней температуры между 20-30°C, добавляют TMSCl (193.5 кг, 1783.5 моль, 2.5 экв.) в течение не менее 15 мин
10 (получают оранжевую двухфазную смесь). Для достижения смешивания необходимо надлежащее перемешивание. После выдерживания загрузки при 20-25°C в течение 2 ч, перемешивание прекращают и выдерживают при 20-25°C в течение по меньшей мере 15 мин. Загрузку охлаждают до 0-5°C. Со скоростью, обеспечивающей поддержание внутренней температуры ниже 20°C, добавляют
15 NaOH (96 кг, 1854.8 моль, 2.6 экв.) в воде (600 л) (получают мутную светло-желтую двухфазная смесь). Добавляют толуол (300 л) и затем загрузку перемешивают в течение 10 мин. После разделения фаз с целью слива нижнего водного слоя (примечание: на поверхности раздела может образоваться некоторое количество осадка) органический слой два раза промывают водой
20 (300 л). Органическую фазу фильтруют через короткую набивку Целита с целью удаления нерастворимых твердых веществ/поверхности раздела. Органический раствор загружают в чистый и сухой реактор и затем растворитель отгоняют при 40-50°C до минимального объема, пригодного для перемешивания. Сырой продукт **A-9a** (189 кг, 95.2 мас.%, выход 100%) сливают в контейнер с помощью
25 минимального количества толуола.

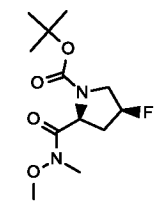
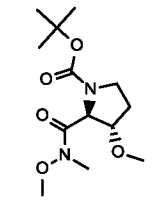
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 5.65 (ddt, J = 14.7, 8.1, 6.6 Гц, 1H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 2.81 (dd, J = 13.9, 6.6 Гц, 1H), 2.35 (dd, J = 13.9, 8.1 Гц, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.75-1.35 (m, 7H), 1.26 (t, J = 7.1 Гц, 3H). 13С ЯМР (125 МГц, CDCl₃): δ 173.7, 134.3, 117.6, 110.9, 65.0, 64.7, 60.5,
30 54.6, 36.2, 32.3, 30.3, 23.3, 20.9, 14.4. ЭРИ-МС: m/z 255 [M+H]⁺.

Стадия 3

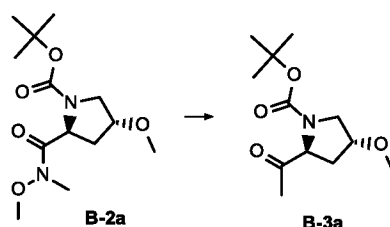
В сухой и чистый реактор добавляют 9-BBN (688.5 кг, 401 моль, 1.2 экв.) в атмосфере азота. Раствор охлаждают до 0-5°C с получением взвеси. Добавляют **A-9a** (85.0 кг, 334.2 моль) со стадии 2 при 0-5°C, и смесь промывают с помощью ТГФ (40 л). Смесь нагревают до 20-23°C в течение 1 ч и выдерживают при 20-23°C в течение не менее 1 ч. После этого смесь охлаждают до температуры от -45 до -40°C и одной порцией добавляют метилхлорацетат (69.6 кг, 1.3 экв) с последующим добавлением по каплям LiHMDS (909.5 кг, 1102.9 моль), поддерживая при этом температуру ниже -35°C. Затем загрузку нагревают до 20-23°C в течение 1 ч, и затем выдерживают при 20-23°C в течение по меньшей мере 18 ч. ~12-13 об. растворителя удаляют путем отгонки в вакууме при нагревании (35°C). Добавляют EtOH (255 кг) с последующим добавлением раствора NaOH (13.4 кг) в H₂O (212.5 л). Смесь нагревают с обратным холодильником (при 66-70°C) в течение по меньшей мере 14 ч.

После этого ~5-6 об. растворителя удаляют путем отгонки с обратным холодильником, загрузку охлаждают до 20-25°C и затем фильтруют через короткую набивку Целита для удаления нерастворимого вещества и промывают гептаном (160 л). ~5-6 об. растворителя (или большую часть оставшихся ТГФ и этанола) отгоняют в вакууме при 40-50°C. Загрузку охлаждают до 20-25°C. После этого добавляют воду (255 л), и сырой продукт два раза экстрагируют гептаном (2364.8 кг). Объединенные гептановые слои один раз промывают водой (85 л). После удаления растворителя путем отгонки в вакууме при 40-50°C, сырой продукт (52.7 кг, 87.5 мас.%) получают в виде желтого масла с выходом 52.6%. Сырой продукт **A-6b** непосредственно применяют на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4.01-3.82 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.382.34 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.27-1.18 (m, 1H). ЭРИ-МС: m/z 225 [M+H]⁺.

B-2c		1.47	177 ([M+H-Boc] ⁺)	H
B-2d		0.44	189 ([M+H-Boc] ⁺)	C

Экспериментальная методика синтеза **B-3a**



B-2a (4.88 г, 16.9 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ТГФ (15 мл) в атмосфере аргона и охлаждают до -10°C. Добавляют метилмагнийбромид (3.4 М в MeТГФ, 6.46 мл, 22.0 ммоль, 1.3 экв.), и смесь перемешивают в течение 1 ч при -10°C. После полного превращения, реакционную смесь охлаждают до -20°C и гасят путем добавления соляного раствора. Полученную в результате смесь экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с получением **B-3a**.

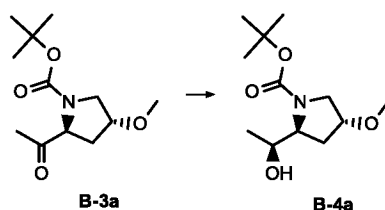
Следующие промежуточные соединения **B-3** (таблица 2) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 2

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
B-3a		0.97	144 ([M+H-Boc] ⁺)	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
B-3b		0.50	132 ([M+H-Boc] ⁺)	C
B-3c		1.56	132 ([M+H-Boc] ⁺)	H
B-3d		0.48	144 ([M+H-Boc] ⁺)	C

Экспериментальная методика синтеза **B-4a**



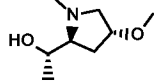
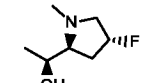
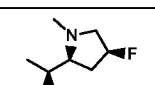
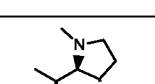
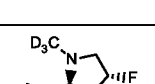
5 (R)-Метил оксазаборолдин (0.99 г, 3.3 ммоль, 0.20 экв.) растворяют в ТГФ (2 мл) в атмосфере аргона и охлаждают до -5°C. Добавляют комплекс борандиметилсульфид (1.0 М, 22 мл 22.0 ммоль, 1.3 экв.). Смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. Смесь охлаждают до -5°C и медленно по каплям добавляют **B-3a** (4.1 г, 17 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч. После полного превращения исходного вещества,

10 реакцию смесь охлаждают до -10°C и гасят путем добавления MeOH. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (150 мл) и муравьиной кислоте (0.5 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью НФ-хроматографии с получением продукта **B-4a**.

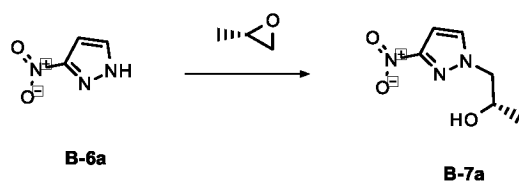
15 Следующие промежуточные соединения **B-4** (таблица 3) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

получают аналогично, но алюмогидрид лития заменяют на алюмодейтерид лития. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 4

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
B-5a		0.92	160	A
B-5b		0.92	148	A
B-5c		0.24	148	H
B-5d		0.07	160	C
B-5e		5.34	149	V

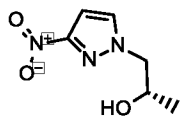
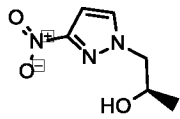
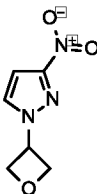
5 Экспериментальная методика синтеза **B-7a**



B-6a (502 мг, 4.22 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ACN (6 мл), добавляют карбонат цезия (2.04 г, 6.24 ммоль, 1.49 экв.) и (2*S*)-2-метилоксиран (420 мкл, 5.93 ммоль, 1.41 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 80°C в атмосфере азота. После полного превращения, реакционную смесь фильтруют, промывают посредством ACN и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **B-7a**.

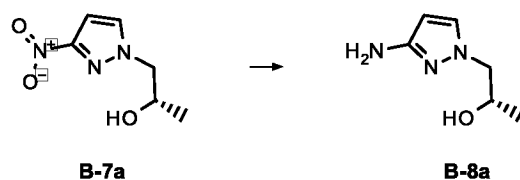
Промежуточные соединения **В-7** (таблица 5) доступны аналогичным образом с использованием соответствующего эпоксида или алкилгалогенида. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 5

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-7а		0.14	172	С
В-7b		0.15	172	С
В-7с		0.31	170	С

5

Экспериментальная методика синтеза **В-8а**

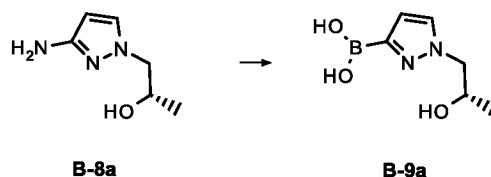


В-7а (545 мг, 3.18 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в EtOH (40 мл) и добавляют палладий (10% на угле, 40.0 мг, 0.04 ммоль, 0.01 экв.). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода (3 бар) в течение 4 ч при к.т. После полного превращения, реакционную смесь фильтруют, промывают посредством EtOH и концентрируют при пониженном давлении с получением **В-8а**, которое используют на следующей стадии без очистки.

Промежуточные соединения **В-8** (таблица 6) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 6

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-8а		0.08	142	С
В-8b		0.08	142	С
В-8с		0.14	140	А

Экспериментальная методика синтеза В-9а

5 **В-8а** (222 мг, 1.57 ммоль, 1.00 экв.) и бис(пинаколато)дибор (450 мг, 1.73 ммоль, 1.10 экв.) растворяют в АСN (5 мл). Добавляют *трет*-бутилнитрит (504 мкл, 4.25 ммоль, 2.70 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением **В-9а**, которое

10 используют на следующей стадии без очистки.

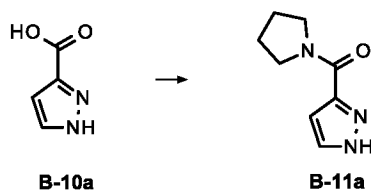
Промежуточные соединения **В-9** (таблица 7) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 7

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
В-9а		0.08	170	С

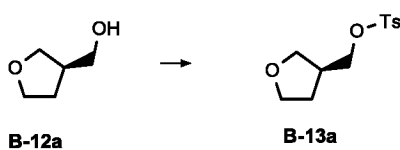
B-9b		0.07	170	C
B-9c		0.07	168	C

Экспериментальная методика синтеза B-11a



1Н-Пиразол-3-карбоновую кислоту (500 мг, 4.46 ммоль, 1.00 экв.)
 5 растворяют в АСN (4.5 мл). Добавляют пирролидин (745 мкл, 8.92 ммоль, 2.00 экв.), DIPEA (1.50 мл, 8.92 ммоль, 2.00 экв.) и 1-пропанфосфовый ангидрид (2.00 мл, 6.69 ммоль, 1.50 экв.), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч до полного превращения. Реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью ДХМ, и
 10 органическую фазу сушат, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **B-11a** (метод ВЭЖХ: С, t_{удерж.} = 0.14 мин; [M+H]⁺ = 166).

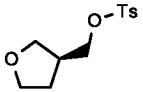
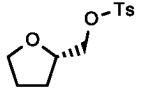
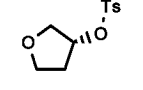
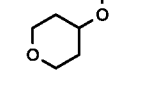
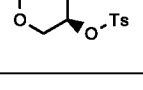
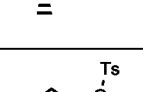
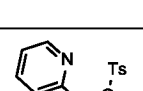
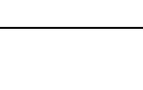
Экспериментальная методика синтеза B-13a



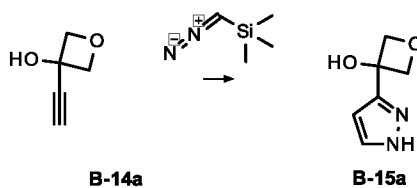
15 К раствору **B-12a** (5.00 г, 4.90 ммоль, 1.00 экв.) и пиридина (7.75 г, 9.79 ммоль, 2.00 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляют *n*-толуолсульфонилхлорид (14,0 г, 73.4 ммоль, 1.5 экв.) при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до к.т. Через 16 ч реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические слои промывают HCl (1 М) и сушат над Na₂SO₄,
 20 затем концентрируют в вакууме с получением продукта **B-13a**.

Промежуточные соединения **B-13** (таблица 8) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 8

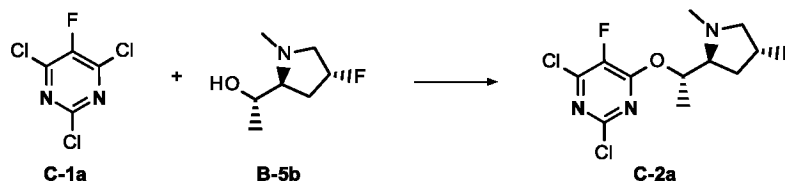
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
B-13a		2.37	257	G
B-13b		0.63	257	C
B-13c		1.08	260	A
B-13d		1.14	274	A
B-13e		1.18	274	A
B-13f		0.96	231	A
B-13g		1.09	260	A
B-13h		0.60	278	C

Экспериментальная методика синтеза B-15a

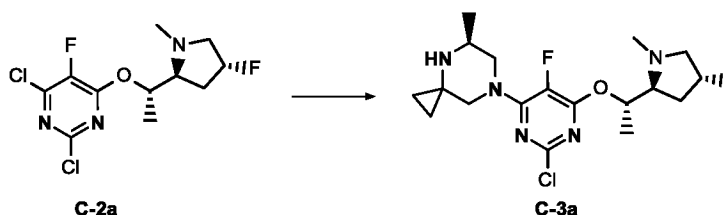


5 3-Этинилуксетан-3-ол (120 мг, 1.16 ммоль, 1.00 экв.) и (триметилсилил)дiazометан (2М раствор в гексанах, 2.00 мл, 4.00 ммоль, 3.46 экв.) объединяют и перемешивают в закрытом флаконе в течение 3 ч при 50°C до полного превращения. Реакционную смесь охлаждают до к.т., разбавляют посредством MeOH и растворитель удаляют в вакууме с получением сырого **B-**

10 **15a** (метод ВЭЖХ: C, $t_{\text{удерж.}}$ = 0.08 мин; $[M+H]^+$ = 141). Сырой продукт используют на следующей стадии без очистки.

Синтез пиримидиновых производных С**Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений С-2а:**

К раствору 2,4,6-трихлор-5-фторпиримидина (1.00 г, 4.87 ммоль, 1.00 экв.) и **B-5b** (739 мг, 487 ммоль, 1.00 экв.) в ТГФ (10 мл) при -78°C по каплям добавляют бис(триметилсилил)амид натрия (1 М, 5.00 мл, 5.00 ммоль, 1.03 экв.), и смесь перемешивают в течение 10 мин. После полного превращения, реакционную смесь гасят водой, экстрагируют с помощью ДХМ, и органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **C-2a** (метод ВЭЖХ: В, $t_{\text{удерж.}} = 1.00$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 312$).

Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений С-3а:

К раствору **C-2a** (445 мг, 1.43 ммоль, 1.00 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляют DIPEA (996 мкл, 5.70 ммоль, 4.00 экв.) и дигидрохлорид (S)-5-метил,4-7-диазаспиро[2.5]октана (300 мг, 1.43 ммоль, 1.00 экв.). После 72 ч выдерживания при к.т., наблюдают полное превращение. Сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **C-3a**.

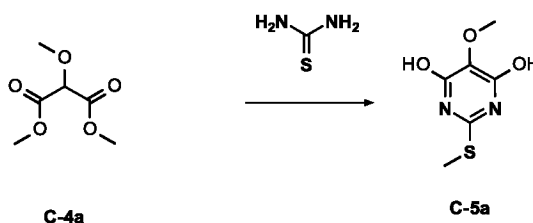
Следующие промежуточные соединения **C-3** (таблица 9) доступны аналогичным образом с использованием соответствующего амина. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 9

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
C-3a		0.99	402	В

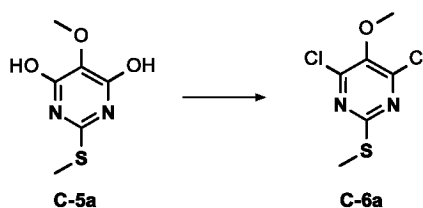
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
C-3b		0.99	402	В
C-3c		1.20	488	В

Экспериментальная методика синтеза C-5a:



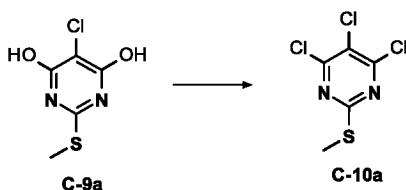
К перемешиваемому раствору сложного диметилового эфира 2-метоксималоновой кислоты (36.0 г, 222 ммоль, 1.00 экв.) и тиомочевины (25.4 г, 333 ммоль, 1.50 экв.) в MeOH (360 мл) добавляют метоксид натрия (27.8 г, 555 ммоль, 2.5 экв.) при к.т., и смесь перемешивают при 80°C в течение 24 ч. После полного превращения медленно добавляют йодметан (41.0 г, 289 ммоль, 1.30 экв.) при к.т., и смесь перемешивают при к.т. в течение 16 ч. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют, добавляют воду, и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Продукт собирают путем фильтрования, промывают водой и сушат в вакууме. Сырой продукт **C-5a** используют на следующей стадии без очистки. (метод ВЭЖХ: Н, $t_{\text{удерж.}}$ = 0.89 мин; $[M+H]^+$ = 189).

15 Экспериментальная методика синтеза промежуточного соединения C-6a:



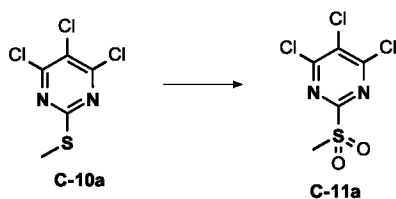
НCl (2.8M, 140 мл, 0.389 моль, 0.70 экв.) добавляют к суспензии сырого **C-8a** (200 г, 0.555 моль, 1.00 экв.) в этаноле (1000 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 20 мин., концентрируют при пониженном давлении, и полученный остаток промывают петролейным эфиром с получением **C-9a** (метод ВЭЖХ: Н, $t_{\text{удерж.}} = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 193$), которое используют на следующей стадии без очистки.

Экспериментальная методика синтеза промежуточного соединения **C-10a**:

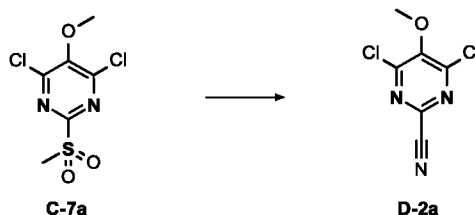


Сырое **C-9a** (98.0 г, 0.509 моль, 1.00 экв.) добавляют к раствору свежеперегнанного POCl₃ (356 мл, 3.816 моль, 7.50 экв.). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. После полного превращения, смеси дают вернуться к к.т. Смесь медленно добавляют в ледяную воду, экстрагируют с помощью EtOAc, и органические слои сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **C-10a** (метод ВЭЖХ: G, $t_{\text{удерж.}} = 2.49$ мин; $[M+H]^+ = 229$).

Экспериментальная методика синтеза промежуточного соединения **C-11a**:



К перемешиваемому раствору **C-10a** (60.0 г, 261 ммоль, 1.00 экв.) в ДХМ (1200 мл) при 0°C добавляют *m*-CPBA (157.4 г, 915 ммоль, 3.50 экв.), и смеси дают достичь к.т. и перемешивают в течение дополнительных 16 ч. После полного превращения, смесь разбавляют посредством ДХМ, промывают водн. насыщенным раствором NaHCO₃, и органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением **C-11a**, которое используют на следующей стадии без очистки. (метод ВЭЖХ: V, $t_{\text{удерж.}} = 10.91$ мин; $[M+H]^+ = 260$).

Синтез нитрильных промежуточных соединений D**Экспериментальная методика синтеза D-2a:**

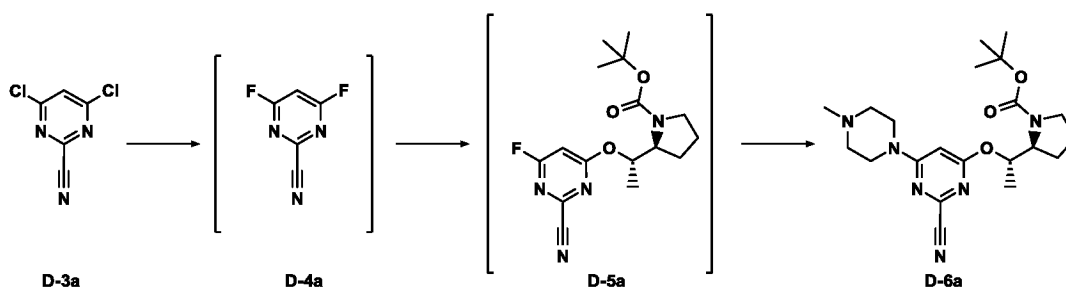
К перемешиваемому раствору **C-7a** (24.0 г, 93.4 ммоль, 1.0 экв.) в АСN (216
 5 мл) и воде (24 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляют NaCN (5.49 г, 112
 ммоль, 1.2 экв.), и смеси дают достичь к.т. и перемешивают в течение
 дополнительного 1 ч. После полного превращения добавляют воду и EtOAc,
 органический слой отделяют, промывают водой, сушат, фильтруют и
 10 концентрируют, и сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с
 получением **D-2a**.

Следующие промежуточные соединения **D-2** (таблица 10) доступны
 аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью
 хроматографии.

Таблица 10

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
D-2a		1.85	204	H
D-2b		6.78	207	V

Экспериментальная методика синтеза D-6a



К раствору 4,6-дихлорпиримидин-2-карбонитрила **D-3a** (2000 мг, 10.356 ммоль, чистота 90%, 1.0 экв.) в безводном ДМСО (5 мл) добавляют фторид цезия (6.286 г, 41.382 ммоль, 4 экв.), и полученную в результате смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч до тех пор, пока не наблюдают полного превращения исходного вещества в 4,6-дифторпиримидин-2-карбонитрил **D-4a**. Полученную в результате суспензию фильтруют и оставшееся твердое вещество промывают безводным АСN (2 мл). Затем к фильтрату (8 мл) добавляют *трет*-бутил-(2S)-2-[(1S)-1-гидроксиэтил]пирролидин-1-карбоксилат (2449 мг, 11.376 ммоль, 1.1 экв.) и DIPEA (3.517 мл, 20.684 ммоль, 2 экв.), смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч, и после того, как наблюдают полное превращение исходных веществ, к смеси также добавляют N-метилпиперазин (1.262 мл, 11.376 ммоль, 1.1 экв.). Смесь затем перемешивают при 60°C в течение 30 мин. После того, как наблюдают полное превращение **D-5a**, реакционную смесь фильтруют и сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **D-6a**.

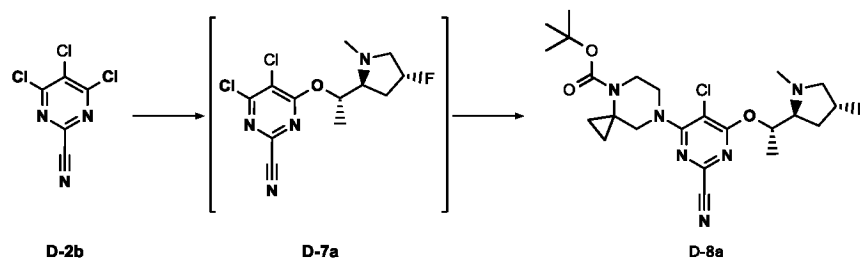
Следующие промежуточные соединения **D-6** (таблица 11) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

20 Таблица 11

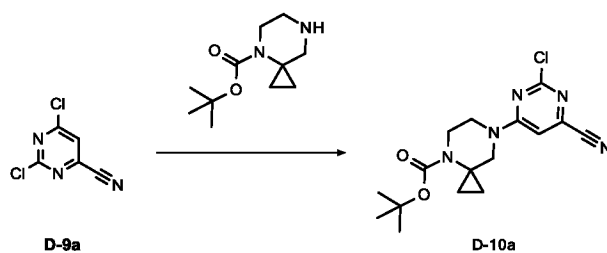
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
D-6a		1.46	417	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
D-6b		1.63	443	A
D-6c		0.91	445.2	B
D-6d		1.15	331	A
D-6e		0.83	417	C

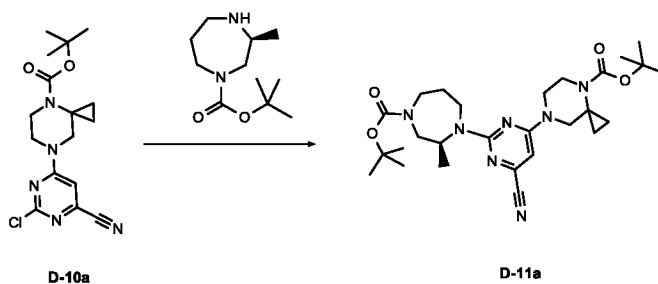
Экспериментальная методика синтеза **D-8a**



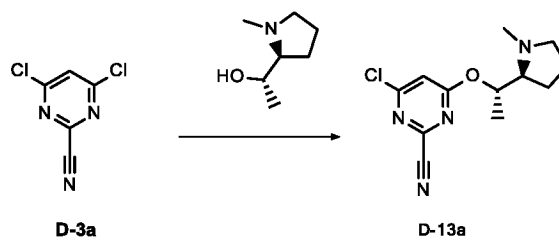
К раствору **D-2b** (100 мг, 0.478 ммоль, 1.00 экв.) в безводном ТГФ (0.5 мл) добавляют **B-5b** (80 мг, 0.527 ммоль, 1.10 экв.) и DIPEA (0.10 мл, 0.569 ммоль, 1.19 экв.), и смесь перемешивают в течение 2 ч при 70°C. После того, как наблюдают полное превращение в промежуточное соединение **D-7a**, к смеси добавляют 4-Бис-4,7-дiazаспиро[2.5]октан (115 мг, 0.525 ммоль, 1.10 экв.) и дополнительное количество DIPEA (0.10 мл, 0.569 ммоль, 1.19 экв.). Смесь затем перемешивают при 70°C в течение 12 ч. После того, как наблюдают полное превращение, реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **D-8a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.74$ мин; $[M+H]^+ = 495$).

Экспериментальная методика синтеза D-10a

2,6-Дихлорпиримидин-4-карбонитрил **D-9a** (3.0 г, 0.02 моль, 1.00 экв.) растворяют в ДХМ (21.4 мл), добавляют DIPEA (5.69 мл, 33.5 ммоль, 2.00 экв.), смесь охлаждают до 0°C и по каплям добавляют 4-Вос-4.7-дiazаспиро[2.5]октан (3.55 г, 0.02 моль, 1.00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. до тех пор, пока не наблюдают полного превращения исходного вещества. Смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **D-10a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.47$ мин; $[M+H]^+ = 350$).

Экспериментальная методика синтеза D-11a

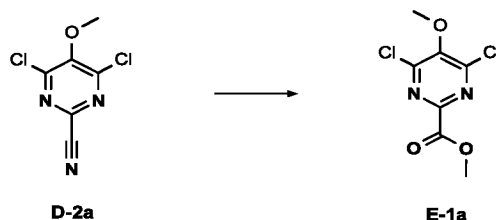
D-10a (4.7 г, 0.01 моль, 1.00 экв.) растворяют в ДМСО (10 мл), добавляют (S)-*трет*-бутил-3-метил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (6.30 г, 0.03 моль, 2.10 экв.) и DIPEA (4.69 мл, 0.03 моль, 2.00 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **D-11a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.72$ мин; $[M+H]^+ = 528$).

Экспериментальная методика синтеза D-13a

4,6-Дихлорпиримидин-2-карбонитрил **D-3a** (1.00 г, 5.74 ммоль, 1.00 экв.) и (1*S*)-1-[(2*S*)-1-метилпирролин-2-ил]этанол (656 мг, 0.01 моль, 1.10 экв.) растворяют в ДМСО (1 мл) и АСN (1 мл). Добавляют DIPEA (1.62 мл, 0.01 моль, 2.00 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и экстрагируют с помощью смеси ДХМ/NaHCO₃. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **D-13a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.31$ мин; $[M+H]^+ = 267$).

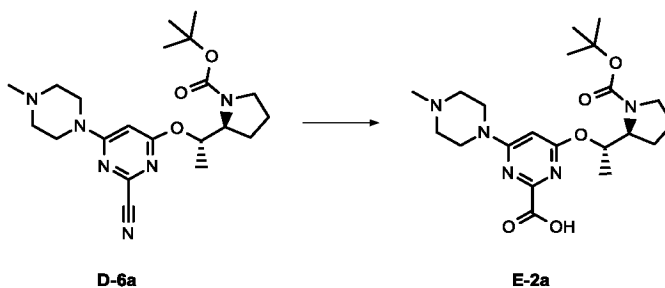
10 Синтез сложных эфиров и кислот E

Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений E-1a:



D-2a (7.00 г, 34.3 ммоль, 1.0 экв.) добавляют к перемешиваемому раствору HCl (4 М в MeOH, 105 мл, 420 ммоль, 12.4 экв.) при 0°C. Смеси дают достичь к.т. и перемешивают в течение дополнительных 16 ч. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют и сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением целевого продукта **E-1a** (метод ВЭЖХ: Н, $t_{\text{удерж.}} = 1.48$ мин; $[M+H]^+ = 237$).

Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений E-2a:

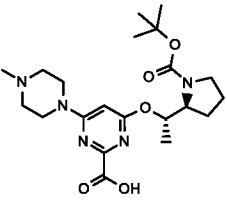
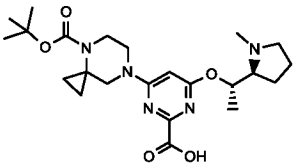
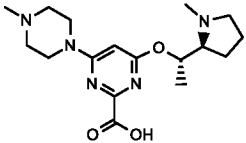
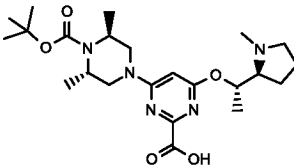
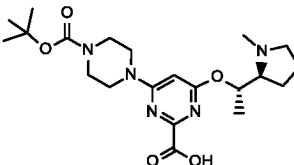


20 К раствору **D-6a** (1.37 г, 3.29 ммоль, 1.00 экв.) в MeOH (5 мл) добавляют раствор гидроксида натрия (4 М в воде, 4.93 мл, 19.7 ммоль, 6.00 экв.), и полученную в результате смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. После полного превращения, растворитель удаляют при пониженном давлении, и смесь

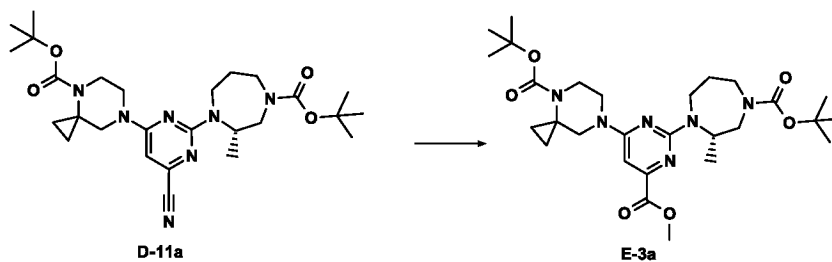
нейтрализуют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **E-2a**.

Следующие промежуточные соединения **E-2** (таблица 12) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью 5 хроматографии.

Таблица 12

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
E-2a		0.41	436	C
E-2b		0.99	462	A
E-2c		0.16	350	C
E-2d		1.02	464	A
E-2e		0.43	436	C

Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений **E-3a**:



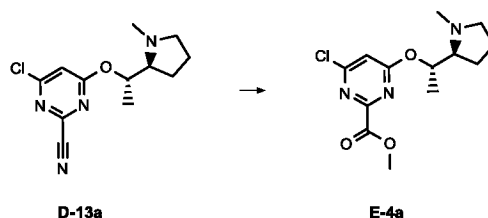
К раствору **D-11a** (4.00 г, 7.58 ммоль, 1.00 экв.) в MeOH (15 мл) добавляют раствор гидроксида натрия (10 М в воде, 0.758 мл, 7.58 ммоль, 1.00 экв.), и полученную в результате смесь перемешивают при к.т. в течение 2 ч. После полного превращения добавляют HCl (8 М в воде, 3.79 мл, 30.3 ммоль, 4.00 экв.), и смесь перемешивают в течение 1 ч при к.т. После полного превращения в сложный эфир, реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **E-3a**.

Следующие промежуточные соединения **E-3** (таблица 13) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 13

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
E-3a		0.96	561	C
E-3b		1.65	528	C

Экспериментальная методика синтеза E-4a

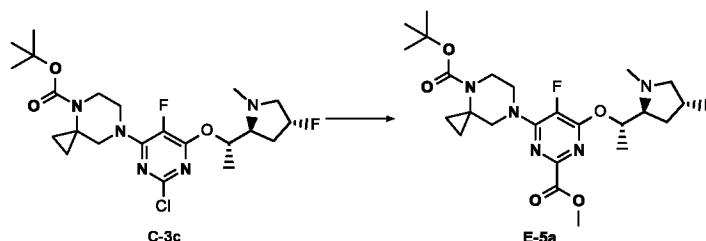


15

D-13a (400 мг, 1.49 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в MeOH (2 мл) и охлаждают до 0°C. По каплям добавляют тионилхлорид (0.13 мл, 0.2 ммоль, 1.20 экв.), и смесь перемешивают при к.т. до тех пор, пока не наблюдают полного превращения исходного вещества. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят

посредством NaHCO_3 , затем экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **E-4a** (метод ВЭЖХ: К, $t_{\text{удерж.}} = 1.69$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$).

5 Экспериментальная методика синтеза E-5a:

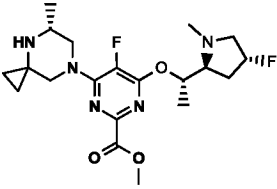


К раствору **C-3c** (980 мг, 2.01 ммоль, 1.00 экв.) в MeOH (15 мл) добавляют ТЕА (0.835 мл, 6.03 ммоль, 3.0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (166 мг, 0.201 ммоль, 0.10 экв.). Смесь перемешивают в течение 22 ч при 90°C под давлением CO (150 фунтов на кв. дюйм) в реакторе высокого давления. После полного превращения, реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют, и сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **E-5a**.

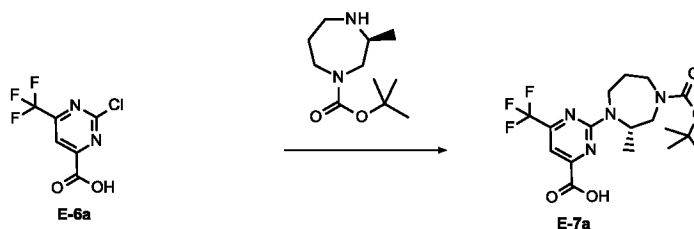
15 Следующие промежуточные соединения **E-5** (таблица 14) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 14

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
E-5a		1.11	512	В
E-5b		0.86	426	В

E-5c		0.86	426	B
-------------	---	------	-----	---

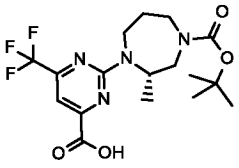
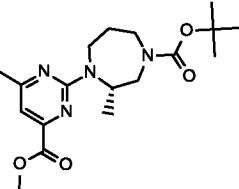
Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений **E-7a**:

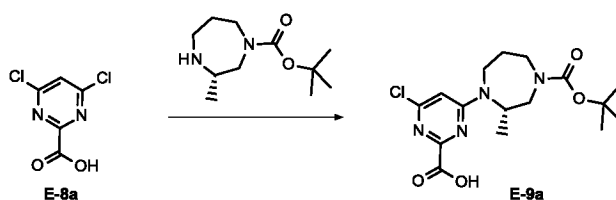


2-Хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновую кислоту **E-6a** (1.00 г, 4.19 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДМСО (2 мл), добавляют (*S*)-*трет*-бутил-3-метил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (1.97 г, 8.81 ммоль, 2.1 экв.) и DIPEA (1.83 мл, 0.01 ммоль, 2.50 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, смесь очищают с помощью ОФ-хроматографии.

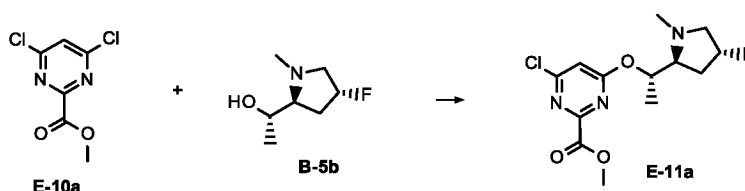
Следующие промежуточные соединения **E-7** (таблица 15) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 15

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
E-7a		0.53	349	C
E-7b		0.84	365	C

Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений **E-9a**:

4,6-Дихлорпиримидин-2-карбоновую кислоту **E-8a** (900 мг, 4.66 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДМСО (2 мл) и по каплям добавляют DIPEA (1.5 мл, 8.8 ммоль, 2.0 экв.) и (*S*)-*трет*-бутил 3-метил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (1.04 г, 4.896 ммоль, чистота 95%, 1.05 экв.). Реакционную смесь затем перемешивают при 40°C в течение 18 ч. Смесь разбавляют посредством АСN и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **E-9a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 371$).

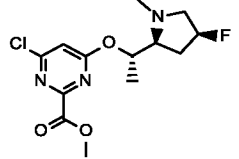
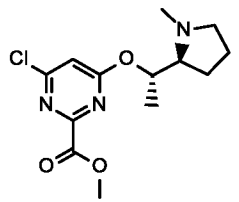
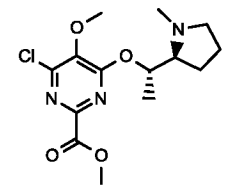
10 Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений **E-11a**:

E-10a (3.00 г, 14.5 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДХМ (30 мл) и добавляют DIPEA (5.34 мл, 29 ммоль, 2.0 экв.) и **B-5b** (3.20 г, 21.8 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь затем перемешивают при к.т. в течение 18 ч. После полного превращения, смесь концентрируют, добавляют воду, и смесь экстрагируют с помощью EtOAc и органические фазы промывают соляным раствором, сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **E-11a**.

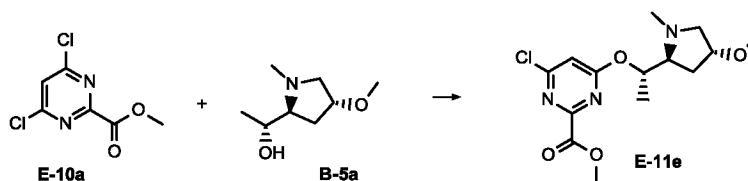
Следующие промежуточные соединения **E-11** (таблица 16) доступны аналогичным образом. Сырой продукт **E-11** при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 16

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
E-11a		1.13	318	А

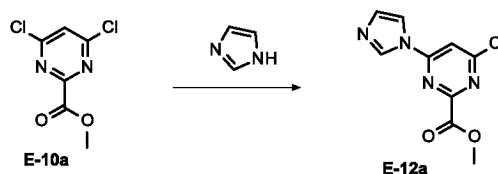
E-11b		1.02	318	H
E-11c		0.67	207	A
E-11d		1.09	330	H

Экспериментальная методика синтеза E-11e:



B-5a (100 мг, 0.48 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ТГФ (500 мкл), добавляют
 5 LiHMDS (591 мкл, 0.59 ммоль, 1.10 экв.), и смесь перемешивают в течение 5
 мин. В то же самое время метил 4,6-дихлорпиримидин-2-карбоксилат (170 мг,
 0.81 ммоль, 1.5 экв.) растворяют в ТГФ (500 мкл). К раствору метил 4,6-
 дихлорпиримидин-2-карбоксилата по каплям добавляют раствор **B-5a** в течение
 5 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение 25 мин. После того, как
 10 наблюдают полное превращение исходного вещества, реакционную смесь
 фильтруют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **E-11e**
 (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 330$).

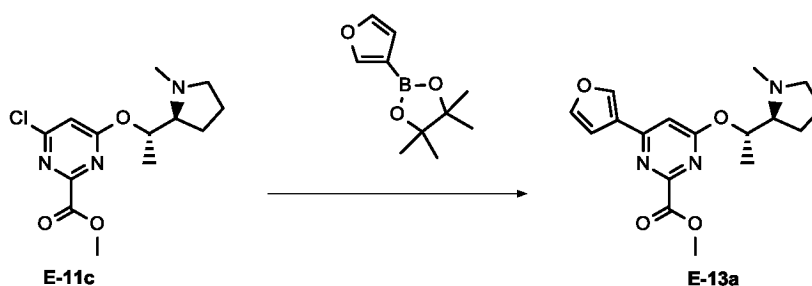
Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений E-12a:



15 Метил 4,6-дихлорпиримидин-2-карбоксилат (450 мг, 21.4 ммоль, 1 экв.)
 растворяют в ТГФ (18 мл). Во второй колбе имидазол (1.42 мг, 20.7 ммоль, 0.97

экв.) растворяют в ТГФ (18 мл) и охлаждают до 0°C, по каплям добавляют LiHMDS (20.1 мл, 20.1 ммоль, 0.94 экв.). При -30°C раствор LiHMDS/имидазола добавляют по каплям к раствору **E-10a**. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. После того, как наблюдают полное превращение, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **E-12a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.23$ мин; $[M+H]^+ = 239$).

Экспериментальная методика синтеза E-13a

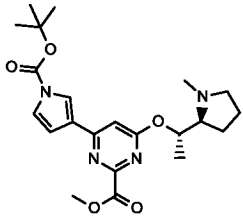


10 Через перемешиваемую смесь **E-11c** (50.0 мг, 0.166 ммоль, 1.00 экв.), 2-фуран-3-ил-4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолана (0.04 г, 0.206 ммоль, 1.2 экв.) и карбоната цезия (81.5 мг, 0.25 ммоль, 1.50 экв.) в диоксане (4.5 мл) в герметичной пробирке продувают газообразный аргон в течение 10 мин., затем добавляют Pd(dppf)Cl₂ (36.6 мг, 0.05 ммоль, 0.30 экв.) при к.т., и реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 18 ч. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, смесь фильтруют через Целит и промывают посредством ДХМ. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью НФ-хроматографии с получением целевого продукта **E-13a**.

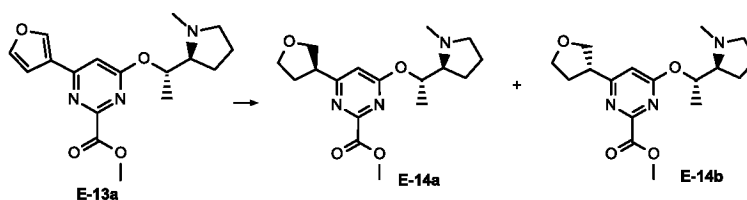
20 Промежуточные соединения **E-13** (таблица 17) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 17

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
E-13a		1.56	332	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
E-13b		1.57	431	H

Экспериментальная методика синтеза E-14a и E-14b

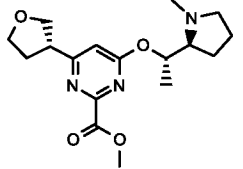


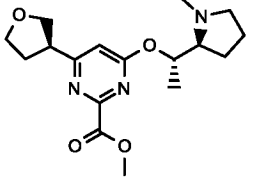
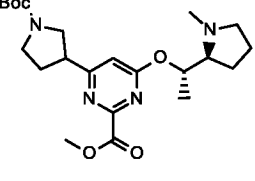
E-13a (6.10 г, 0.02 моль, 1.00 экв.) растворяют в MeOH, добавляют 5 палладий (10% на угле, 5.88 мг, 0.06 ммоль, 3.00 экв.), и реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 48 ч при к.т. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, смесь фильтруют и промывают 10% раствором MeOH в ДХМ. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта.

10 Промежуточные соединения **E-14** (таблица 18) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

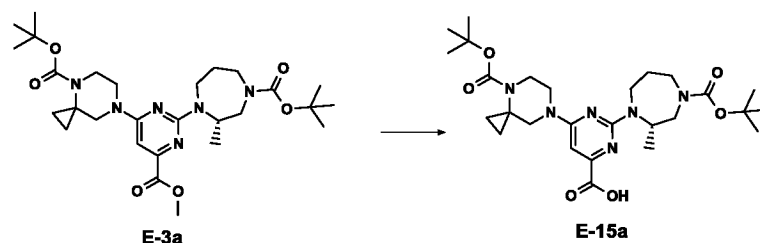
15 Диастереомерную смесь **E-14a/b** очищают с помощью хиральной ВЭЖХ (колонка/размеры: Lux Amylose-2 (250 x 30) мм, 5 мкм; растворитель: *n*-гексан/этанол (75:25); температура колонки: окружающей среды) с получением обоих диастереомеров **E-14a** и **E-14b** (**E-14a** элюируется в виде пика 1 ранее, чем **E-14b** в виде пика 2).

Таблица 18

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
E-14a		1.44	336	G

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
E-14b		1.48	336	G
E-14c		1.39	435	H

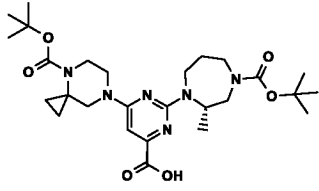
Экспериментальная методика синтеза промежуточных соединений **E-15a**



К раствору **E-3a** (4.20 г, 7.49 ммоль, 1.00 экв.) в ACN (5 мл) добавляют
 5 раствор гидроксида натрия (1 М в воде, 10.5 мл, 10.5 ммоль, 1.40 экв.), и
 полученную в результате реакцию смесь перемешивают при к.т. в течение
 1.5 ч. После полного превращения, растворитель удаляют при пониженном
 давлении и оставшийся водный раствор осторожно нейтрализуют водным
 раствором HCl (8 М). Смесь разбавляют посредством ACN и очищают с
 10 помощью кислотной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **E-15a**.

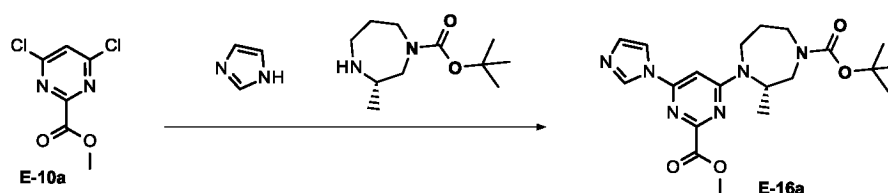
Следующие промежуточные соединения **E-15** (таблица 19) доступны
 аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью
 хроматографии.

Таблица 19

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
E-15a		1.22	547	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
E-15b		0.91	351	A
E-15c		0.08	386	C

Экспериментальная методика синтеза **E-16a**

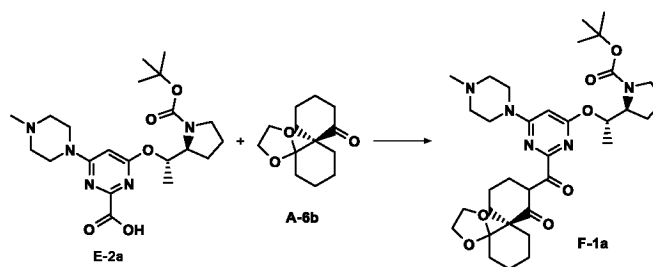


К раствору метил 4,6-дихлорпиримидин-2-карбоксилата **E-10a** (2.50, 11.8 ммоль, 1.00 экв.) в ДМСО (2.00 мл) добавляют DIPEA (4.02 мл, 23.6 ммоль, 2.00 экв.) и раствор имидазола (885 мг, 13.0 ммоль, 1.10 экв.) в АСN (2.00 мл). После 2 часов выдерживания при 45°C наблюдают полное превращение и добавляют (*S*)-*трет*-бутил 3-метил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (2.90 г, 13.0 ммоль, 1.10 экв.). Полученную в результате реакцию смесь перемешивают в течение ночи при 45°C. Реакционную смесь разбавляют соляным раствором и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **E-16a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.16$ мин; $[M+H]^+ = 417$).

15 Синтез дикетонов *F*

Если сообщается о нескольких значениях ВЭЖХ времени удержания, это означает, что присутствуют разные таутомеры.

Экспериментальная методика синтеза F-1a

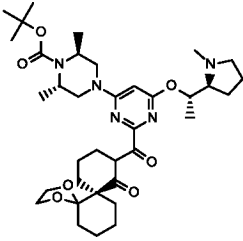
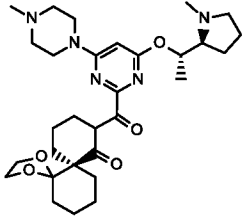
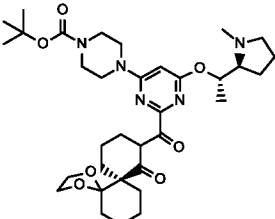
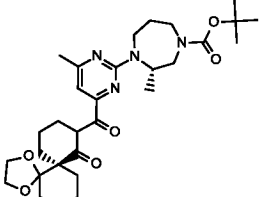
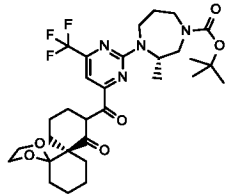
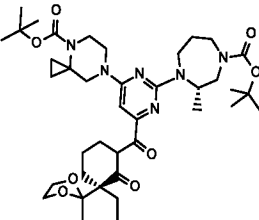


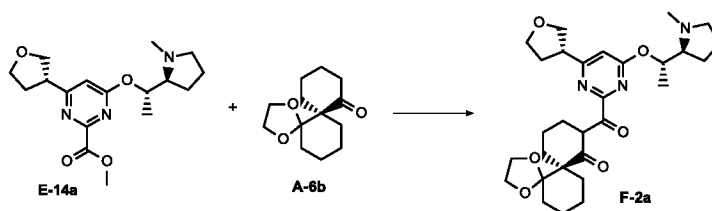
E-2a (832 мг, 1.91 ммоль, 1.0 экв.) и 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (620 мг, 3.82 ммоль, 2.0 экв.) в атмосфере аргона растворяют в ТГФ (5 мл) и перемешивают в течение 1 ч при к.т. После полной активации кислоты, к реакционной смеси добавляют раствор **A-6b** (473 мг, 2.01 ммоль, 1.1 экв.) и LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 4 мл, 4.01 ммоль, 2.1 экв.) и промывают ТГФ (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивают в течение ночи при 60°C. После полного превращения, реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяют в ACN и воде, фильтруют и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **F-1a**.

Промежуточные соединения **F-1** (таблица 20) доступны аналогичным образом. Сырой продукт **F-1** при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 20

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
F-1a		0.89	642	С
		0.92		
		1.02		
F-1b		0.96	668	С
		1.02		
		1.15		

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
F-1c		1.74	670	A
		1.80		
		1.94		
F-1d		0.72	556	C
		0.79		
		0.88		
F-1e		0.92	642	C
		0.99		
		1.05		
		1.08		
F-1f		0.82	557	L
		0.90		
		1.15		
F-1g		1.03	611	C
		1.09		
F-1h		1.15	753	L
		1.23		
		1.37		

Экспериментальная методика синтеза F-2a

E-14a (203 мг, 0.58 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ТГФ (10 мл), добавляют активированные молекулярные сита 3Å и перемешивают при 50°C в течение 20 мин в атмосфере аргона. Затем добавляют этилэфират бромид магния (225 мг, 0.87 ммоль, 1.5 экв.) и дополнительно перемешивают при 50°C в течение 30 мин.

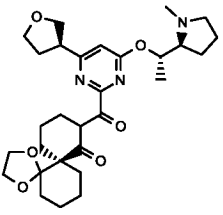
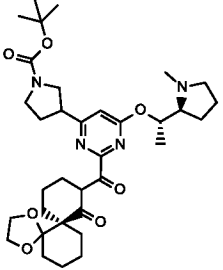
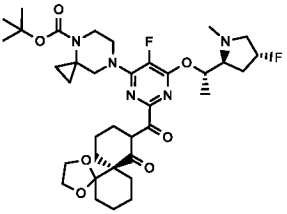
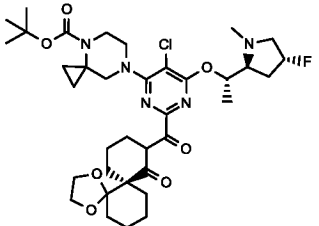
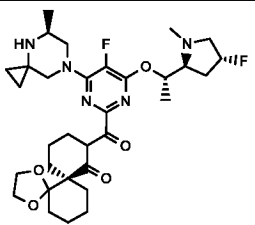
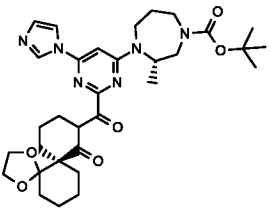
В то же самое время готовят второй раствор с использованием **A-6b** (152 мг, 0.67 ммоль, 1.17 экв.), который также предварительно сушат с использованием активированных молекулярных сит 3Å при 50°C в течение 20 мин в ТГФ (5 мл). Затем добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 1.6 мл, 1.6 ммоль, 2.77 экв.), и смесь перемешивают в течение 15 мин. После этого второй раствор добавляют к первому раствору и перемешивают в течение 1 ч при 50°C до тех пор, пока не будут наблюдать полного превращения в продукт.

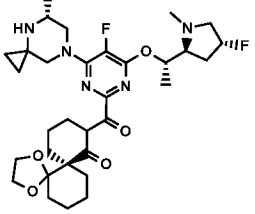
Смесь осторожно гасят посредством NaHCO₃, концентрируют при пониженном давлении и экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **F-2a**.

Следующие промежуточные соединения **F-2** (таблица 21) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

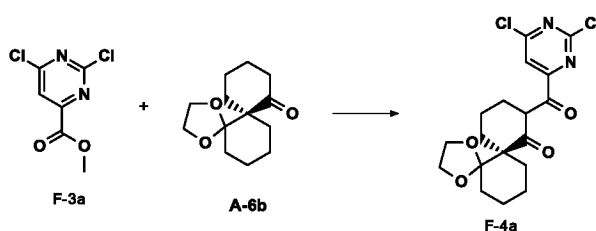
Таблица 21

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
F-2a		0.71	528	С
		0.77		
		0.83		
		0.89		

№	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
F-2b		0.76	528	C
		0.83		
		0.86		
F-2c		2.13	627	G
		2.21		
F-2d		1.12	704	B
		1.27		
		1.33		
F-2e		1.27	721	B
		1.31		
		1.36		
F-2f		1.04	618	B
		1.09		
		1.18		
F-2g		0.74	609	C
		0.81		
		0.89		

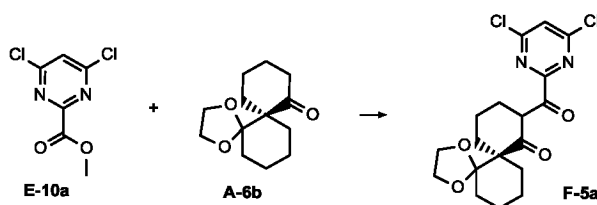
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
F-2h		1.03	618	VAV
		1.08		
		1.17		

Экспериментальная методика синтеза F-4a



A-6b (1.4 г, 5.31 ммоль, 1.1 экв.) и диэтилэфират бромид магния (2.5 г, 9.66 ммоль, 2.0 экв.) растворяют в ДХМ (10.0 мл). По каплям добавляют **F-3a** (1.0 г, 4.83 ммоль, 1.0 экв.), растворенный в ДХМ (10 мл). Добавляют DIPEA (2.1 мл, 12.08 ммоль, 2.5 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 7 ч при к.т. Реакционную смесь гасят 1 М HCl, разбавляют с помощью ДХМ и воды. Органическую фазу отделяют, упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **F-4a** (метод ВЭЖХ: С, t_{удерж.} = 0.633 мин; [M+H]⁺ = 399).

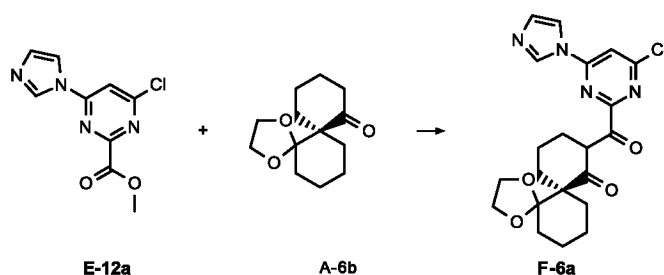
Экспериментальная методика синтеза F-5a



Сложный метиловый эфир 4,6-дихлорпиримидин-2-карбоновой кислоты (2.00 г, 9.67 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в сухом ACN (5 мл) в атмосфере азота. Добавляют диэтилэфират бромид магния (2.99 г, 11.6 ммоль, 1.20 экв.), раствор **A-6b** (2.38 г, 10.6 ммоль, 1.10 экв.) в ACN (5 мл) и DIPEA (2.67 мл, 14.5 ммоль, 1.50 экв.), и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 20 ч. После полного превращения, реакционную смесь осторожно гасят с помощью HCl (1 М), разбавляют водой, экстрагируют с помощью ДХМ, и органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют с получением сырого **F-5a**. Сырое

соединение очищают с помощью хроматографии с нормальными фазами (метод ВЭЖХ: Н, $t_{\text{удерж.}} = 2.50$ мин; $[M+H] = 399/401$).

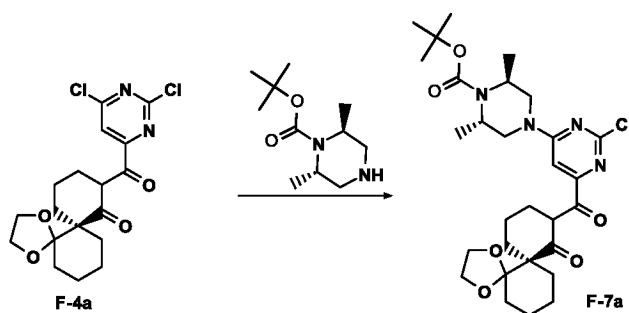
Экспериментальная методика синтеза F-6a



5 **A-6b** (3.71 г, 0.02 моль, 1.05 экв.) растворяют в ТГФ (10 мл) и добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 31.3 мл, 31.3 ммоль, 2 экв.) при к.т., и смесь перемешивают в течение 10 мин. **E-12a** (3.73 г, 0.02 моль, 1 экв.) и диэтилэфират бромид магния (1.63 г, 6.25 ммоль 0.4 экв.) растворяют в ТГФ (40 мл) и перемешивают в атмосфере аргона при 50°C. Добавляют раствор **A-6b** при 50°C.

10 Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Добавляют воду и подкисляют муравьиной кислотой, фильтруют через Целит и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-
15 хроматографии с получением **F-6a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.45, 0.62, 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 431$).

Экспериментальная методика синтеза F-7a

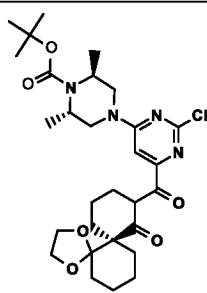
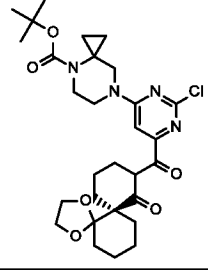


20 **F-4a** (2.8 г, 7.01 ммоль, 1 экв.) растворяют в ДМСО (10 мл), добавляют (2S,6S)-*трет*-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1.7 г, 7.71 ммоль, 1.1 экв.) и DIPEA (3.6 мл, 21.0 ммоль, 3.0 экв.), и раствор перемешивают при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т., реакционную смесь разбавляют посредством ДХМ и воды. Органическую фазу отделяют, упаривают и

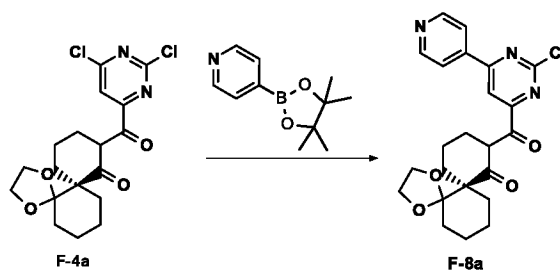
полученный в результате остаток очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **F-7a**.

Следующие промежуточные соединения **F-7** (таблица 22) доступны аналогичным образом с использованием различных исходных веществ.

5 Таблица 22

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
F-7a		1.76 1.81	577	A
F-7b		1.04 1.08	575	C

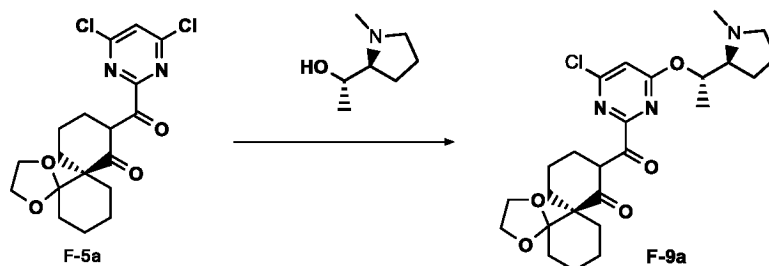
Экспериментальная методика синтеза **F-8a**



F-4a (1.27 г, 2.77 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (10 мл), добавляют
 10 водный раствор карбоната цезия (2 М, 3.46 мл, 6.93 ммоль, 2.5 экв.), и смесь
 перемешивают при 80°C в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси
 добавляют пиридин-4-бороновую кислоту (357 мг, 2.91 ммоль, 1.1 экв.) и
 Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (238 мг, 0.28 ммоль, 0.1 экв.), и смесь перемешивают в
 течение 30 мин при 90°C до тех пор, пока не наблюдают полного превращения
 15 исходного вещества. Реакционную смесь фильтруют и разбавляют водой и три
 раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу упаривают, и остаток

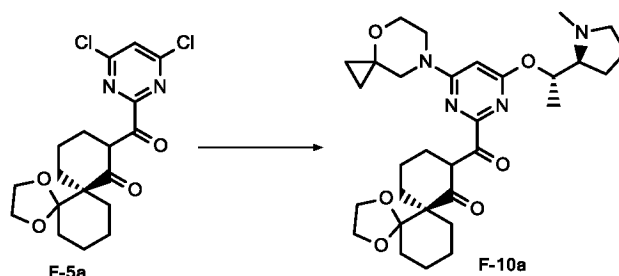
растворяют в ДМФА и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **F-8a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.80 / 86$ мин; $[M+H] = 440$).

Экспериментальная методика синтеза F-9a



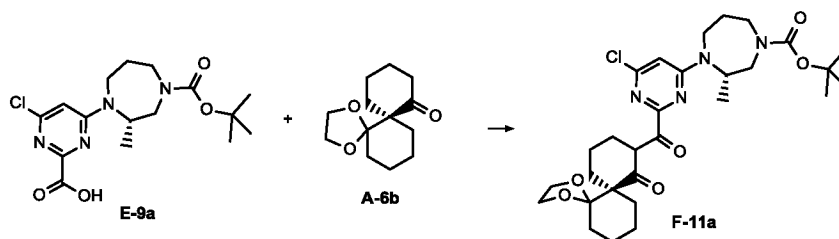
5 **F-5a** (10.0 г, 19.4 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДМСО (10 мл), добавляют (1S)-1-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]этанол (2.76 г, 21.4 ммоль, 1.10 экв.) и DIPEA (6.78 мл, 38.8 ммоль, 2.0 экв.), и раствор перемешивают при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют посредством ДХМ и воды. Органическую фазу отделяют, упаривают и полученный в результате остаток
10 очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **F-9a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.58/1.66$ мин; $[M+H] = 492$).

Экспериментальная методика синтеза F-10a

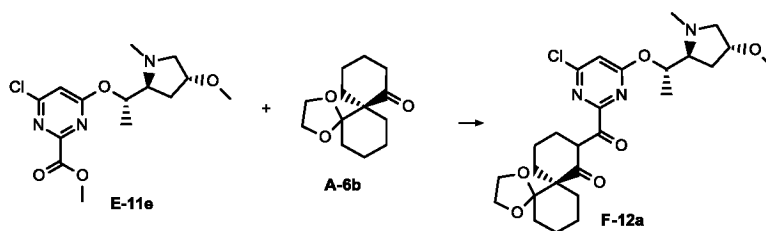


15 (1S)-1-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]этанол (245 мг, 1.71 ммоль, 1.10 экв.) растворяют в ДМСО (2 мл) и добавляют DIPEA (542 мкл, 3.11 ммоль, 2.00 экв.). По каплям добавляют **F-5a** (1.00 г, 2.50 ммоль, 1.00 экв.), растворенное в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи.

Добавляют 4-оксо-7-азаспиро[2.5]октан (281 мг, 2.48 ммоль, 1.60 экв.) и DIPEA (271 мкл, 1.55 ммоль, 1.00 экв.), и реакционную смесь перемешивают в
20 течение 2 д при 50°C. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **F-10a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.82/0.89$ мин; $[M+H] = 569$).

Экспериментальная методика синтеза F-11a

E-9a (1.05 г, 2.83 ммоль, 1.00 экв.) и 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (918 мг, 5.66 ммоль, 2.00 экв.) в атмосфере аргона растворяют в ТГФ (5 мл) и перемешивают в течение 1 ч при к.т. После завершения активации кислоты, к реакционной смеси добавляют раствор **A-6b** (1.34 мг, 5.98 ммоль, 2.00 экв.) и LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 5.95 мл, 5.95 ммоль, 2.10 экв.), и промывают посредством ТГФ (5 мл). Полученную в результате смесь перемешивают в течение ночи при 60°C. После полного превращения, реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт растворяют в ACN и воде, фильтруют и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **F-11a** (метод ВЭЖХ: C, t_{удерж.} = 0.888/0.936/0.978 мин; [M+H] = 557).

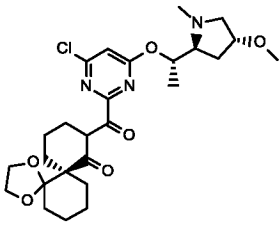
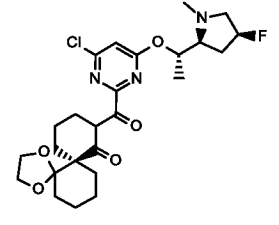
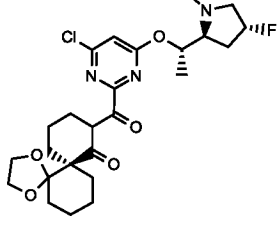
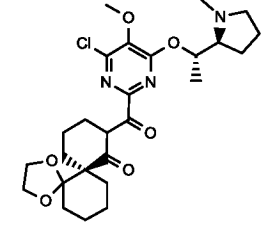
Экспериментальная методика синтеза F-12a

E-11e (1.80 г, 0.01 моль, 1 экв.) растворяют в ТГФ (18 мл), добавляют активированные молекулярные сита 3 Å (200 мг на 1 мл растворителя) и перемешивают при 50°C в течение 20 мин в атмосфере аргона. Затем добавляют этилэфират бромид магния (2.11 г, 0.01 моль, 1.5 экв.) и дополнительно перемешивают при 50°C в течение 30 мин. В то же самое время готовят второй раствор с использованием **A-6b** (1.47 г, 0.01 моль, 1.5 экв.), который также предварительно сушат с использованием активированных молекулярных сит 3 Å при 50°C в течение 20 мин в ТГФ (8 мл). Затем добавляют LiHMDS (1 М в ТГФ, 13.7 мл, 0.01 моль, 2.5 экв.), и смесь перемешивают в течение 15 мин.

После этого второй раствор добавляют к первому раствору и перемешивают в течение 1 ч при 50°C. После полного превращения, реакционную смесь осторожно гасят с помощью воды, ТГФ удаляют при пониженном давлении. Значение рН остатка доводят до 7-8 с использованием 1 н. HCl и экстрагируют с помощью 5% MeOH в ДХМ (2 х), объединенный органический слой промывают соляным раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением сырого **F-12a**. Сырое соединение очищают с помощью НФ-хроматографии.

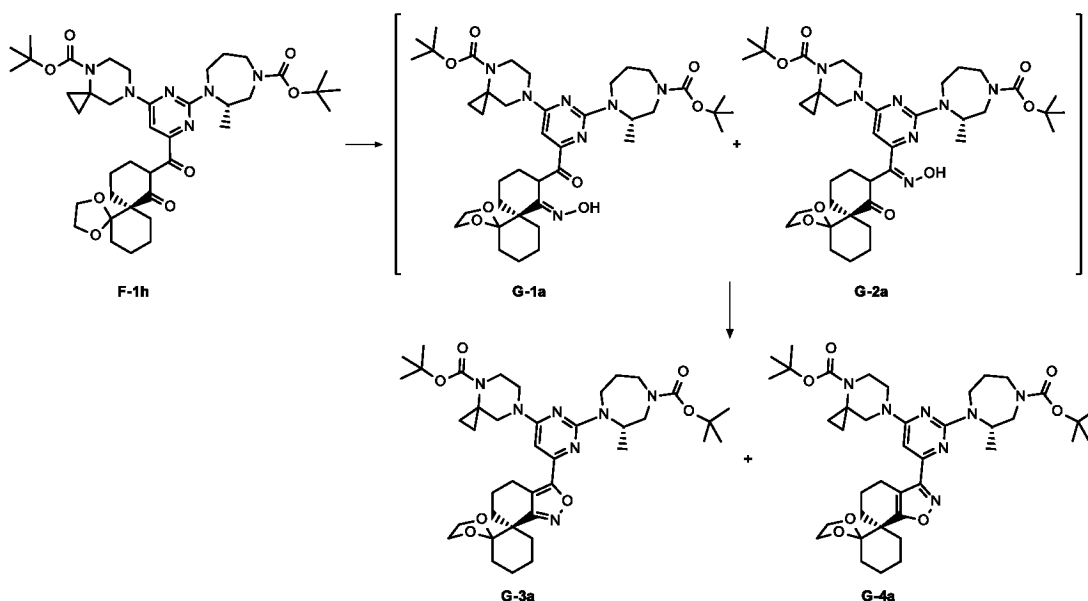
Следующие промежуточные соединения **F-12** (таблица 23) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 23

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
F-12a		5.69 6.00 6.13	522	I
F-12b		1.61 1.78	510	H
F-12c		1.62 1.75	510	H
F-12d		1.54 1.68	522	H

Синтез изоксазольных промежуточных соединений G

Экспериментальная методика синтеза G-4a

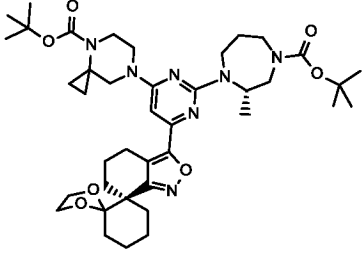
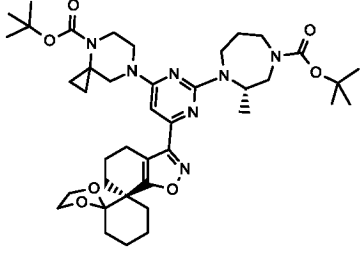
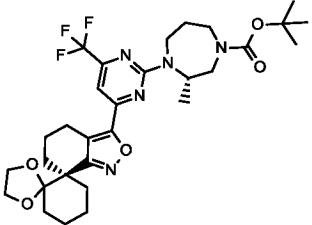
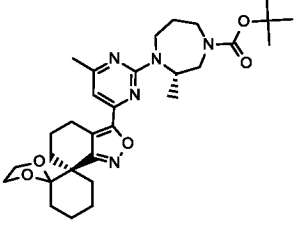


F-1h (944 мг, 1.25 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в диоксане (5 мл) и добавляют раствор гидроксилamina (50% в воде, 0.15 мл, 2.51 ммоль, 2.00 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере N₂ при 80°C. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением смеси **G-1a** и **G-2a**.

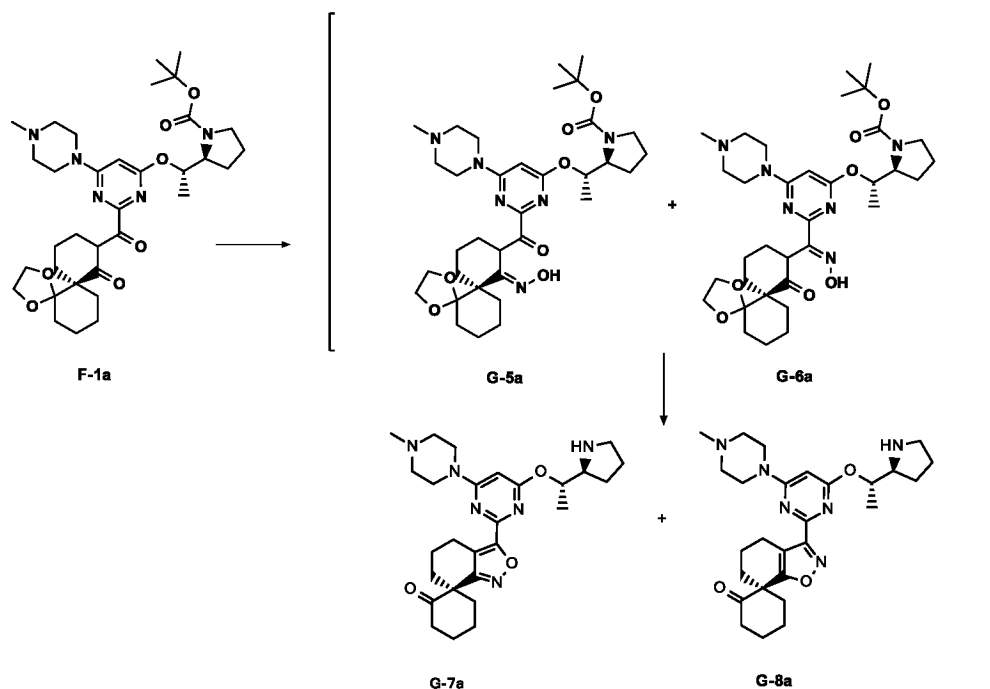
Смесь **G-1a** и **G-2a** (522 мг, 0.679 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДХМ (5 мл) и добавляют DIPEA (260 мкл, 1.5 ммоль, 2.20 экв.) и метансульфонилхлорид (54.2 мкл, 0.71 ммоль, 1.04 экв.). Полученный в результате раствор перемешивают при к.т. до тех пор, пока не наблюдают полного превращения. Реакционную смесь упаривают и экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Органический растворитель упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-3a** и **G-4a**.

Следующие промежуточные соединения **G-3** и **G-4** (таблица 24) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 24

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-3a		1.42	750	M
G-4a		1.36	750	M
G-3b		1.00	608	C
G-3c		1.10	554	C

Экспериментальная методика синтеза **G-7a** и **G-8a**



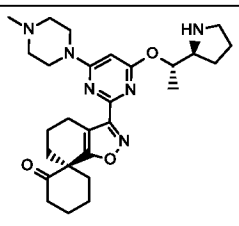
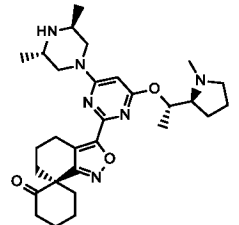
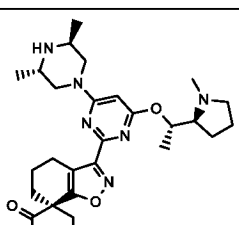
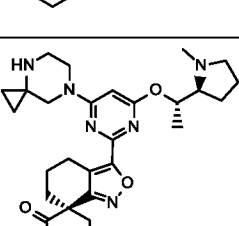
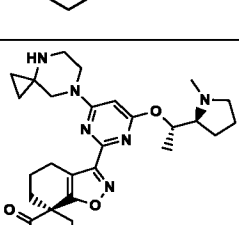
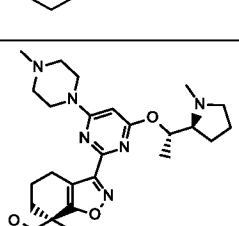
F-1a (541 мг, 0.843 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (5 мл) и добавляют гидросиламин (50% в воде, 103 мкл, 1.69 ммоль, 2.0 экв.).

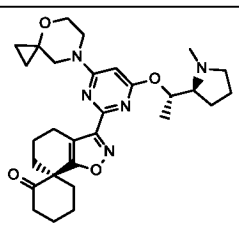
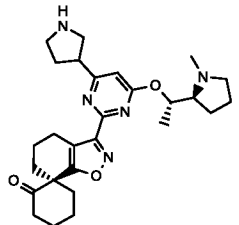
5 Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. После полного превращения исходного вещества, реакционную смесь разбавляют водн. насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью ДХМ (3 х). Органическую фазу объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта.

10 Смесь сырых **G-5a** и **G-6a** (116 мг, 0.18 ммоль, 1 экв.) растворяют в диоксане (1.5 мл) и добавляют HCl (4 М в диоксане, 177 мкл, 0.71 ммоль, 4.00 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 60°C. После полного превращения смесь концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с
15 получением **G-7a** и **G-8a**.

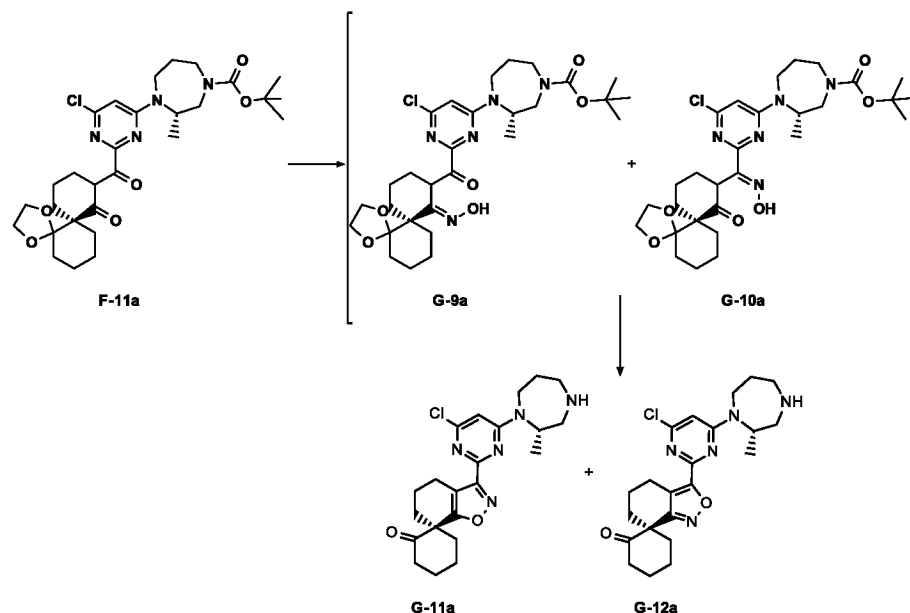
Следующие промежуточные соединения **G-7** и **G-8** (таблица 25) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 25

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-8a		0.63	495	C
G-7b		0.75	523	C
G-8b		1.35	523	A
G-7c		1.42	521	A
G-8c		1.36	521	A
G-8d		1.50	509	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-8e		0.81	522	C
G-8f		1.57	480	G

Экспериментальная методика синтеза **G-9a** и **G-10a**



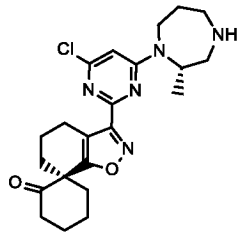
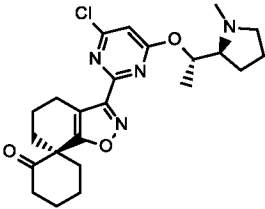
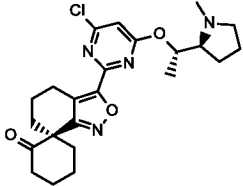
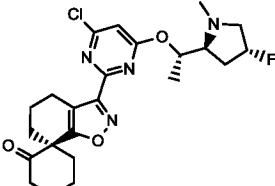
F-11a (1.10 г, 1.91 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляют гидроксилламин (50% в воде, 140 мкл, 2.29 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при к.т. После полного превращения, реакционную смесь разбавляют водн. насыщ. раствором NaHCO_3 и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта.

Сырую смесь **G-9a** и **G-10a** (1.0 г, 1.68 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в 1,4-диоксане (6 мл) и добавляют HCl (4 М в воде, 2.11 мл, 8.44 ммоль, 5.0 экв.).

Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при к.т. После полного превращения, реакционную смесь разбавляют водн. насыщ. раствором NaHCO_3 и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу объединяют, сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяют в ACN и воде, фильтруют и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевых продуктов **G-11a** и **G-12a**.

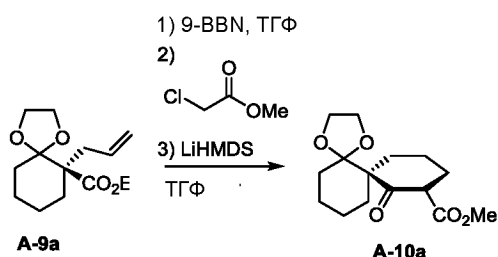
Следующие промежуточные соединения **G-11** и **G-12** (таблица 26) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 26

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
G-11a		0.67	430	C
G-11b		1.57	445	A
G-12b		1.62	445	A
G-11c		1.52	463	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-12c		1.55	463	A
G-11d		1.65	463	H
G-11e		3.01	475	K

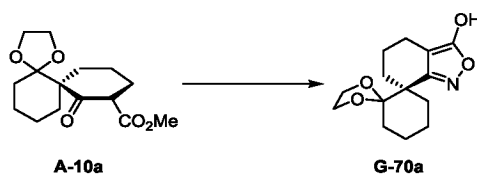
Экспериментальная методика синтеза **A-10a**



В сухой и чистый реактор загружают 9-BBN (387 мл, 193.5 ммоль, 1.2 экв.,
5 0.5 М в ТГФ) в атмосфере азота. Раствор охлаждают до 0-5°C с получением
взвеси. Добавляют **A-9a** (41.0 г, 161.2 ммоль) при 0-5°C и промывают с помощью
ТГФ (20.5 мл). Смесь нагревают до 20-23°C в течение 1 ч и выдерживают при
20-23°C в течение не менее 1 ч. После охлаждения смеси до температуры от -45
до -40°C, одной порцией добавляют метилхлорацетат с последующим
10 добавлением по каплям LiHMDS (355 мл, 532.0 ммоль, 3.3 экв.), поддерживая
при этом температуру ниже -35°C. Затем загрузку нагревают до 20-23°C в
течение 1 ч и затем выдерживают при 20-23°C в течение по меньшей мере 18 ч.
Загрузку охлаждают до 5-10°C, добавляют АсОН (30.4 мл, 3.3 экв.) при
температуре ниже 20°C с последующим добавлением воды (41 мл) при
15 температуре ниже 20°C. Добавляют АсОН (30.4 мл, 3.3 экв) при температуре

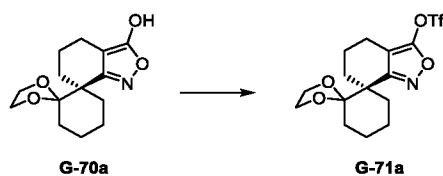
ниже 20°C до достижения pH ~6-7. В вакууме удаляют ~15-16 об. ТГФ при температуре ниже 35°C. Добавляют МТВЕ (246 мл) и воду (205 мл). После разделения фаз для отбрасывания нижнего водного слоя, смесь охлаждают до 0-5°C, добавляют раствор перкарбоната натрия (37.2 г, 322.4 ммоль, 2.0 экв.) в воде (320 мл) при температуре ниже 20°C. После выдерживания при 20-23°C в течение 1 ч, добавляют 20 мас.% раствор сульфита натрия (31 мл). После выдерживания при 20-23°C в течение 15 мин., нижний водный слой отделяют и отбрасывают. Органический слой промывают 5 мас.% раствором хлорида аммония (123 мл) и водой (328 мл). Органический слой обрабатывают 5% активированного угля в течение 30 мин перед фильтрованием. После удаления ~4-5 об. растворителя в вакууме при температуре ниже 35°C, сырой продукт **A-10a** (выход 80%, метод ВЭЖХ: C, $t_{удерж.} = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 283$) получают в виде оранжево-коричневого масла.

Экспериментальная методика синтеза G-70a



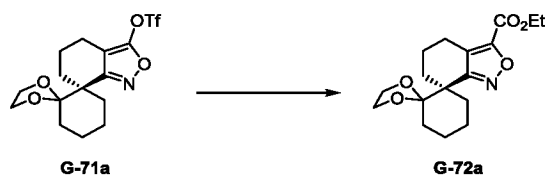
В реактор загружают **A-10a** (45.5 г, 161.2 ммоль), этанол (91.0 мл), NaOAc (39.7 г, 483.6 ммоль, 3.0 экв.), воду (45.5 мл) и $NH_2OH \cdot HCl$ (33.6 г, 483.6 ммоль, 3.0 экв.). Смесь нагревают при 73-78°C в течение не менее 16 ч. После того, как загрузку охлаждают до 20-23°C, добавляют воду (227.6 мл) в течение 0.5 ч. Затем добавляют МТВЕ (136.5 мл) в течение 0.5 ч с последующим добавлением гептана (113.8 мл) в течение 1 ч. После выдерживания при 20-23°C в течение 0.5 ч, твердое вещество собирают путем фильтрования. Твердое вещество промывают последовательно с помощью МТВЕ (45 мл) и воды (91.0 мл). Твердое вещество сушат в вакууме с получением продукта **G-70a** в виде не совсем белого твердого вещества (18.27 г, 93.2 мас.%) с выходом 40%.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.48 (br s, 1H), 4.04 (q, $J = 6.0$ Гц, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.60 (q, $J = 6.8$ Гц, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.69-1.39 (m, 8H). ЭРИ-МС: m/z 266 $[M+H]^+$.

Экспериментальная методика синтеза G-71a

В чистый реактор загружают **G-70a** (100.0 г, 376.9 ммоль, 1.0 экв.) и K_3PO_4 (240.0 г, 1130.8 ммоль, 3.0 экв.) в воде (499.0 г, 500.0 мл) и толуоле (432.5 г, 500.0 мл). Двухфазную смесь перемешивают с обеспечением достаточного смешивания. После охлаждения смеси до $0\sim 5^\circ C$, с помощью шприцевого насоса добавляют Tf_2O (186.0 г, 110.9 мл, 659.6 ммоль, 1.750 экв.) в течение 2 ч при температуре ниже $5^\circ C$. После разделения фаз, органический слой фильтруют через набивку Целита с использованием Na_2SO_4 . После промывки толуолом (50 мл), сырой продукт **G-71a** (149.8 г, выход 100%) непосредственно используют на следующей стадии.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 3.95-3.91(m, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.16-1.80 (m, 4H), 1.77-1.48 (m, 8H). ЭРИ-МС: m/z 398 $[M+H]^+$.

Экспериментальная методика синтеза G-72a

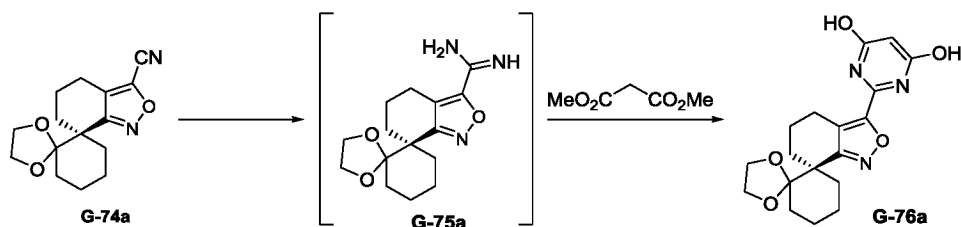
В сухой и чистый автоклавный реактор загружают **G-71a** (750 г, 1.89 моль, 1 экв.), $Pd(OAc)_2$ (8.48 г, 37.7 ммоль, 0.02 экв.), рац-BINAP (23.5 г, 37.7 ммоль, 0.02 экв.), 2-МеТГФ (3 л), EtOH (870 г, 18.9 моль, 10 экв.) и DIPEA (293 г, 2.26 моль, 1.2 экв.). Реактор два раза продувают азотом (100 фунтов на кв. дюйм) и затем два раза продувают с помощью CO (100 фунтов на кв. дюйм). В реакторе создают давление CO 200 фунтов на кв. дюйм и смесь нагревают при $55-60^\circ C$ в течение не менее 12 ч. Смесь переносят в реактор и автоклавный реактор промывают с помощью 2-МеТГФ (0.75 л), смывая вещество в реактор. Смесь промывают водой (3.75 л). После фильтрования через короткую набивку Целита, растворитель удаляют путем отгонки в вакууме с получением сырого продукта **G-72a** (531.9 г, выход 87.7%), который используют на следующей стадии без очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4.38 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.95-3.85 (m, 3H), 3.76-3.73 (m, 1H), 2.85 (dt, $J = 17.5, 5.5$ Гц, 1H), 2.64 (ddd, $J = 17.5, 9.6, 6.0$ Гц, 1H),

отгонки в вакууме, продукт **G-74a** (421.8 г, выход 97.8%) получают в виде оранжево-коричневого масла.

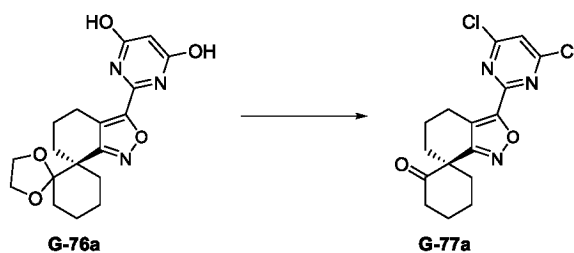
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3.98-3.85 (m, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.72 (dt, $J = 17.0, 5.2$ Гц, 1H), 2.60 (ddd, $J = 17.0, 9.5, 5.8$ Гц, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.82-1.48 (m, 8H). ЭРИ-МС: m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Экспериментальная методика синтеза **G-76a**



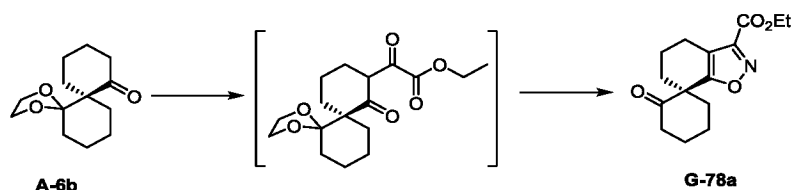
В сухую колбу загружают сырое **G-74a** (265 г, 72.3 мас.%, 698.4 ммоль) в MeOH (1590 мл) и кат. NaOMe (8.0 мл, 25% в MeOH, 34.9 ммоль). Смесь перемешивают при к.т. в течение 1 ч до достижения превращения >99%. После добавления твердого NH_4Cl (52.0 г, 977.8 ммоль, 1.4 экв.), полученную в результате смесь перемешивают при к.т. до достижения превращения >95% (если нет, то добавляют большее количество NH_4Cl). После добавления диметилмалоната (168 г, 1047.7 ммоль, 1.5 экв.) при к.т., добавляют NaOMe (377 г, 25% в MeOH, 2.5 экв.). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч до достижения превращения >95%. После охлаждения смеси до 23°C , добавляют воду (795 мл) с последующим медленным добавлением 6 н. HCl (349 мл) при температуре ниже 20°C до достижения pH ~3. К взвеси добавляют МТВЕ (530 мл). После выдерживания при к.т. в течение 1 ч, твердое вещество собирают путем фильтрования, промывают 3 об. воды (796 мл) и МТВЕ (530 мл) с получением продукта **G-76a** (178 г) в виде не совсем белого твердого вещества с выходом сырого продукта 71%. Сырой продукт непосредственно используют на следующей стадии.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 5.82 (s, 1H), 3.96-3.74 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.80-1.48 (m, 8H). ЭРИ-МС: m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Экспериментальная методика синтеза G-77a

В сухую колбу загружают **G-76a** (80.0 г, 253.7 ммоль), DMAP (4.0 г), хлорид тетраметиламмония (4.0 г) и POCl_3 (400 мл). Смесь нагревают при 80°C в течение 1.5 ч до достижения превращения $>99\%$. POCl_3 удаляют в вакууме с получением густой светло-желтой взвеси. Добавляют МТВЕ (160 мл). Затем смесь охлаждают до 5°C . Медленно добавляют воду (800 мл). Полученную в результате белую взвесь перемешивают при 23°C в течение 1 ч. Твердое вещество собирают путем фильтрования и затем промывают последовательно водой (480 мл) и МТВЕ (160 мл). После сушки в вакууме при 60°C в течение ночи, 84.3 г продукта **G-77a** выделяют в виде белого твердого вещества с чистотой $>99\%$ и выходом $\sim 93\%$.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6): δ 8.05(s, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.37-2.34 (m, 1H), 1.97-1.96 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.52-1.41(m, 1H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6): δ 209.8, 164.3, 161.4, 157.3, 155.7, 120.8, 120.2, 50.3, 38.1, 37.5, 31.0, 26.6, 20.7, 19.9, 18.0. ЭРИ-МС: m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

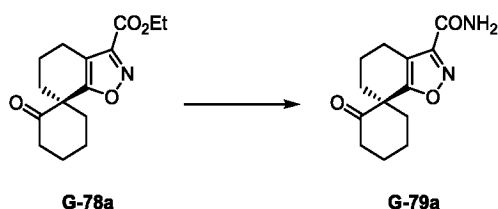
Экспериментальная методика синтеза G-78a

В сухой и чистый реактор загружают LiHMDS (1 М в ТГФ) (406.4 кг, 456.1 моль, 1.1 экв). Раствор охлаждают до $0-5^\circ\text{C}$, добавляют сырое **A-6b** (93.0 кг, 414.6 моль) при температуре ниже 5°C и промывают с помощью ТГФ (46.5 кг) с целью облегчить перенос вещества. После 30 мин выдерживания при $0-5^\circ\text{C}$, добавляют диэтилоксалат (72.5 кг, 497.5 моль, 1.2 экв) при температуре ниже 5°C . После нагревания смеси до $20-25^\circ\text{C}$ в течение 1 ч, смесь выдерживают при $20-25^\circ\text{C}$ в течение не менее 3 ч. После того, как загрузку охлаждают до $10-15^\circ\text{C}$, охлажденный раствор HCl [получают путем добавления ацетилхлорида (73.6 кг,

932.9 моль, 2.25 экв) к EtOH (293.9 кг) при 0-5°C] добавляют к загрузке при температуре ниже 25°C до достижения конечного значения pH желтой взвеси ~6-7. Одной порцией добавляют твердый NH₂OH·HCl (28.8 кг, 414.4 моль, 1.05 экв.), и полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником при 66-70°C в течение 6-10 ч. После этого 5 об. растворителя удаляют путем отгонки с обратным холодильником при 66-70°C. EtOH (73.5 кг) используют для удаления остаточного ТГФ. Добавляют воду (372.0 кг) и EtOH (293.9 кг). После выдерживания при 70-75°C в течение 3-6 ч, смесь охлаждают до 30-35°C. Вносят 0.5-1% затравки кристаллов **G-78a**. После выдерживания при 30-35°C в течение 2-4 ч, добавляют гептан (63.2 кг) в течение не менее 1 ч. После выдерживания при 20-25°C в течение 60 мин., добавляют воду (279.0 кг) в течение 4-6 ч. После выдерживания при 20-25°C в течение 1 ч, твердое вещество собирают и промывают смесью 1:2 EtOH/вода (51.2 кг EtOH и 130.2 кг воды) и затем два раза гептаном (63.2 кг). Твердое вещество сушат в вакууме в потоке азота с получением продукта **G-78a** (93.0 кг) с выходом 65%.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.73 (dt, J = 16.8, 5.1 Гц, 1H), 2.64 (dt, J = 14.3, 6.0 Гц, 1H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.91-1.81 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Гц, 3H). ЭРИ-МС: m/z 278 [M+H]⁺.

20 Экспериментальная методика синтеза **G-79a**

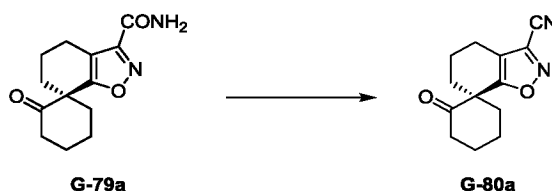


В сухой и чистый реактор загружают **G-78a** (72.0 кг, 259.6 моль), EtOH (56.9 кг) и NH₄OH (водн.) (280.8 кг). Смесь выдерживают при 20-25°C в течение не менее 16 ч. После добавления воды (144.0 кг) в течение 30 мин, взвесь выдерживают при 20-25°C в течение 30 мин. Твердое вещество собирают путем фильтрования, промывают смесью 1:3 EtOH/вода (28.5 кг EtOH и 108 кг воды) и затем гептаном (97.9 кг). После сушки в вакууме в течение 1 ч при 23°C, твердое вещество сушат в вакууме при 50-55°C в течение ночи с получением продукта **G-79a** (61.4 кг, выход 87.2%, энантиомерное соотношение ≥95:5 (254 нм), содержание воды ≤0.5% по данным титрования по Карлу Фишеру).

В сухой и чистый реактор загружают сырое **G-79a** (60.0 кг, 1.0 экв.), 1,4-диоксан (240.0 кг) и активированный уголь (3.0 кг, 5 мас.%). Смесь перемешивают при 55-65°C в течение 2-4 ч. После фильтрования при высокой температуре (55~65°C), осадок на фильтре промывают 1,4-диоксаном (33.0 кг).
 5 Фильтрат переносят в чистый реактор. Температуру доводят до 45-55°C и перемешивают при 45-55°C в течение 1-2 ч. Добавляют воду (240.0 кг) в течение 2 ч. Температуру доводят до 45-55°C и перемешивают при 45-55°C в течение 1-2 ч. Смесь охлаждают до 35-45°C и перемешивают при 35~45°C в течение 2-4 ч. Добавляют воду (87.0 кг) в течение 4 ч. Смесь охлаждают до 15-25°C и
 10 перемешивают при 15-25°C в течение 12-14 ч. Твердое вещество собирают с помощью центрифуги, промывают водой (120.0 кг) и сушат в вакууме при 50-55°C в течение ночи с получением продукта **G-79a** (44.8 кг, выход 71%) в виде твердого вещества от светло-желтого до почти белого цвета. Содержание нежелательного изомера должно быть менее 0.5%.

15 ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.48-1.39 (m, 1H). ЭРИ-МС: m/z 249 [M+H]⁺.

Экспериментальная методика синтеза **G-80a**

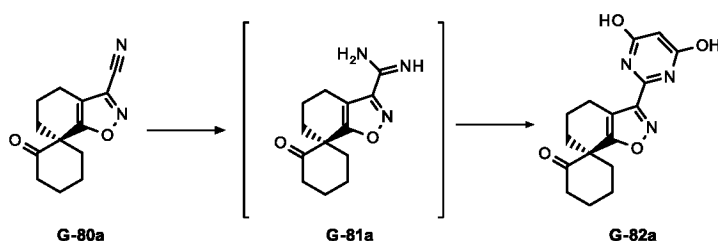


20 В сухой и чистый реактор загружают **G-79a** (40.0 кг, 161.1 моль), MeCN (96.0 кг) и пиридин (30.8 кг, 386.6 моль, 2.4 экв.). После охлаждения смеси до 0-5°C, медленно добавляют TFAA (40.8 кг, 193.3 моль, 1.2 экв.) при температуре ниже 5°C. После выдерживания при 0-5°C в течение 5 мин., добавляют воду (120.0 кг) в течение 30 мин при 0-5°C и вносят 0.5% затравки кристаллов **G-80a**.
 25 После выдерживания при 0-5°C в течение 15 мин., добавляют воду (120.0 кг) в течение 30 мин. После выдерживания при 0-5°C в течение 30 мин., твердое вещество собирают путем фильтрования, промывают смесью 1:3 MeCN/вода (15.6 ацетонитрила и 60.0 кг воды) и затем водой (80.0 кг). Твердое вещество сушат в вакууме с получением сырого продукта (33.0 кг, выход 93.6%) в виде
 30 коричневого твердого вещества.

В сухой и чистый реактор загружают сырое **G-80a** (32.5 кг, 1.0 экв.) и МТВЕ (48.1 кг), взвесь перемешивают при 20-25°C в течение 30 мин. Добавляют гептан (132.6 кг) в течение 1 ч. После выдерживания при 20-25°C в течение 30 мин., твердое вещество собирают, сушат в вакууме с получением продукта **G-80a** (26.6 кг, выход 82.0%) в виде белого твердого вещества с энантиомерным соотношением >99:1 (254 нм) и чистотой >98% (220 нм).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.83-2.73 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.06-1.75 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 1H). ЭРИ-МС: m/z 231 [M+H]⁺.

Экспериментальная методика синтеза G-82a



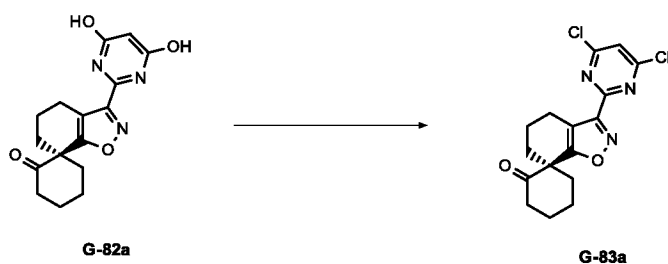
10

К перемешиваемому раствору **G-80a** (25.0 г, 108.6 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (150 мл), добавляют NaOMe (30% в MeOH, 4.89 г, 27.1 ммоль, 0.25 экв.), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. Затем добавляют NH₄Cl (6.39 г, 119.4 ммоль, 1.1 экв.), и смесь перемешивают в течение 16 ч при к.т. После полного превращения в целевой амидин, смесь фильтруют через набивку Целита и концентрируют. Остаток растворяют в ДМФА (125 мл), добавляют 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (32.3 г, 212.3 ммоль, 2.1 экв.) и диэтилмалонат (13.4 г, 101.1 ммоль, 1.0 экв.) при 0°C, и полученную в результате смесь перемешивают в течение 16 ч при 90°C. После полного превращения, добавляют ледяную воду, смесь подкисляют 1 н. HCl и осадок собирают путем фильтрования. Осадок сушат при пониженном давлении с получением сырого **G-82a** (метод ВЭЖХ: H, t_{удерж.} = 1.51 мин; [M+H] = 316), которое используют на следующей стадии без очистки.

15

20

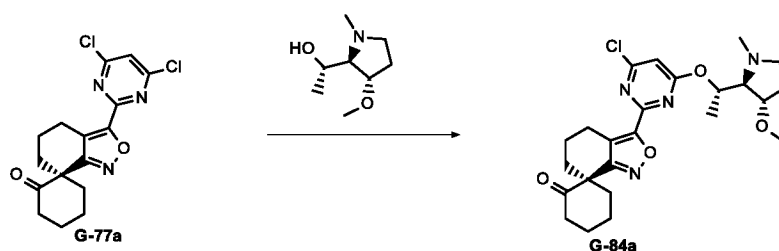
Экспериментальная методика синтеза G-83a



25

G-82a (10.0 г, 30.1 ммоль, 1.0 экв.) и POCl_3 (48.0 г, 310.0 ммоль, 10.3 экв.) объединяют при 0°C и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют DIPEA (8.2 г, 63.2 ммоль, 2.1 экв.), и полученную в результате смесь перемешивают в течение 3 ч при 80°C . После полного превращения к смеси медленно добавляют ледяную воду (1 л) при 0°C , и позднее смеси дают достичь к.т. и перемешивают в течение 1 ч. Осадок собирают путем фильтрования, промывают водой и гексаном, и сушат в вакууме с получением **G-83a** (метод ВЭЖХ: Н, $t_{\text{удерж.}} = 2.22$ мин; $[\text{M}+\text{H}] = 352/354$). Сырой продукт используют на следующей стадии без очистки.

10 Экспериментальная методика синтеза **G-84a**

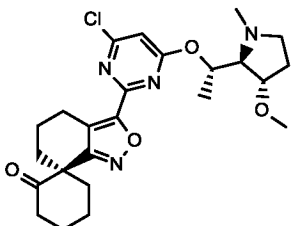
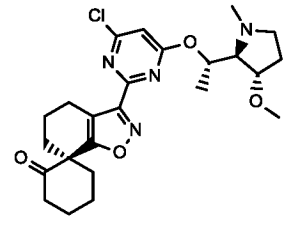
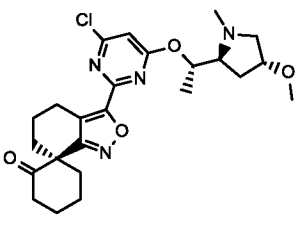
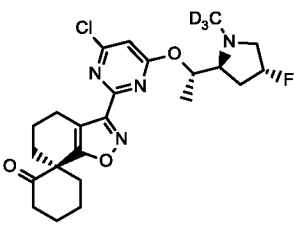


B-5d (694 мг, 4.09 ммоль, 1.2 экв.) растворяют в сухом ТГФ (13 мл) и охлаждают до 0°C . По каплям добавляют LiHMDS (1.0 М в ТГФ, 5.11 мл, 5.11 ммоль, 1.5 экв.) при 0°C , и смесь перемешивают в течение дополнительных 15 мин. **G-77a** (1.20 г, 3.41 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в сухом ТГФ (13 мл) и добавляют по каплям при 0°C . Смесь перемешивают в течение 1.5 ч при 65°C . После полного превращения, смесь разбавляют водн. насыщ. раствором NaHCO_3 и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы объединяют, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **G-84a**.

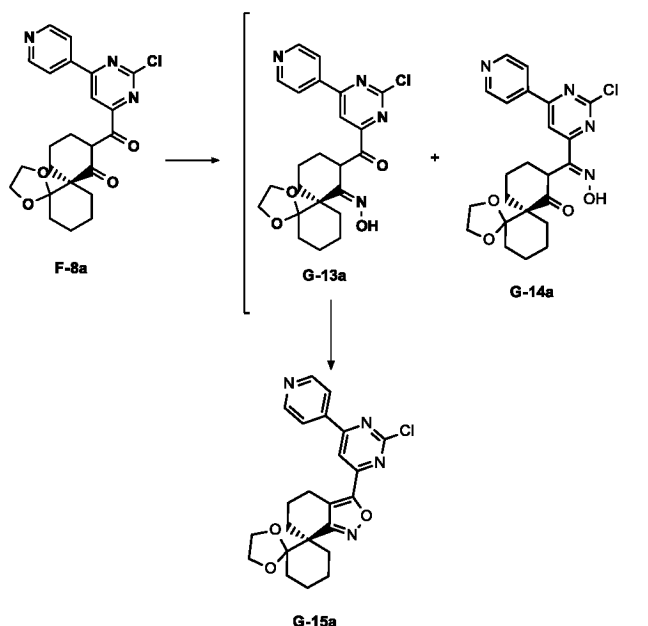
20 Сырой продукт используют на следующей стадии без очистки.

Следующие промежуточные соединения **G-84** (таблица 27) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 27

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-84a		0.89	475	C
G-84b		1.52	475	A
G-84c		1.52	475	A
G-84d		2.10	466	G

Экспериментальная методика синтеза G-15a



F-8a (356 мг, 0.804 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (2 мл) и добавляют раствор гидроксиламина (50% в воде, 98.6 мкл, 1.61 ммоль, 2.0 экв.).

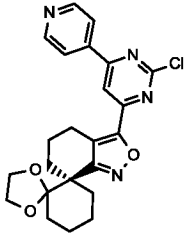
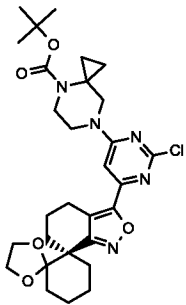
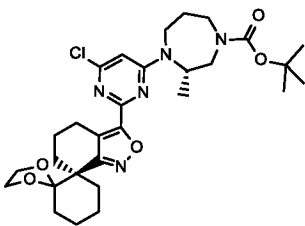
5 Полученный в результате раствор перемешивают при 40°C до тех пор, пока не наблюдают полного превращения. Растворители упаривают, полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-13a** (**G-14a** рассматривают в качестве побочного продукта и отделяют с помощью хроматографии). **G-13a** (136.0 мг, 0.29 ммоль 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (2 мл)

10 и добавляют DIPEA (114.38 мкл, 0.65 ммоль, 2.2 экв.) и метансульфонилхлорид (34.2 мкл, 0.45 ммоль, 1.5 экв.). Полученный в результате раствор перемешивают при к.т. до тех пор, пока не наблюдают полного превращения. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и экстрагируют с помощью ДХМ (3x) и воды. Органический растворитель упаривают, полученный в

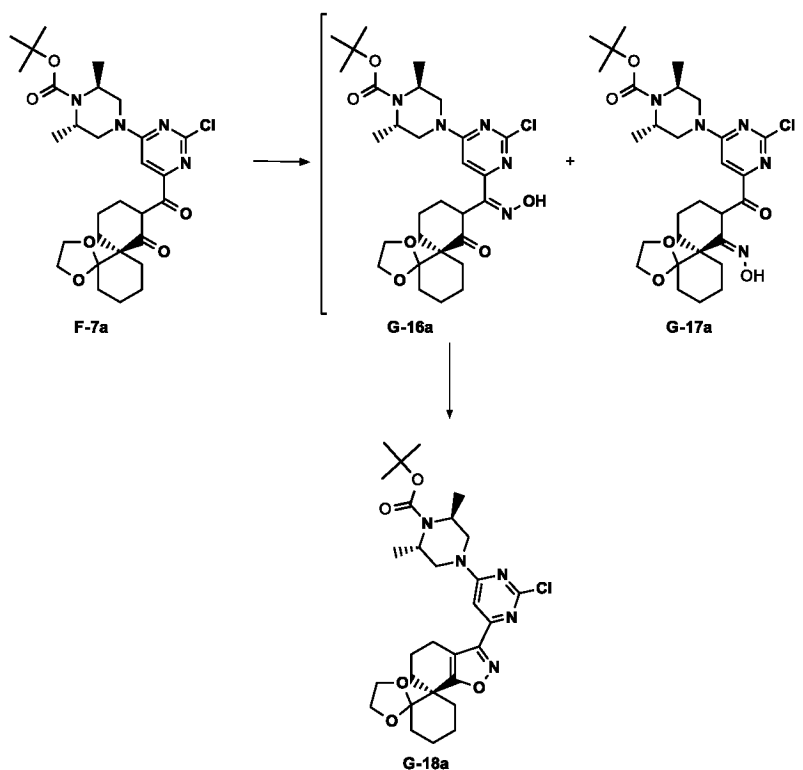
15 результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-15a**.

Следующие промежуточные соединения **G-15** (таблица 28) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 28

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-15a		1.64	439	A
G-15b		1.89	572	A
G-15c		0.99	574	C

Экспериментальная методика синтеза G-18a



F-7a (740 мг, 1.28 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в пиридине (5.0 мл), добавляют гидрохлорид гидросиламина (135 мг, 1.92 ммоль, 1.5 экв.), и раствор перемешивают при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т., реакционную смесь подкисляют 2 М HCl и экстрагируют с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические фазы промывают 1 М HCl, растворители упаривают, и полученный в результате остаток очищают с помощью НФ-хроматографии с получением G-16a. G-17a рассматривают в качестве побочного продукта и не выделяют.

G-16a (425 мг, 0.65 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в уксусной кислоте (1.0 мл) и перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором Na₂CO₃. Суспензию экстрагируют с помощью ДХМ, органическую фазу отделяют, упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью НФ-хроматографии с получением G-18a.

Следующие промежуточные соединения G-18 (таблица 29) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 29

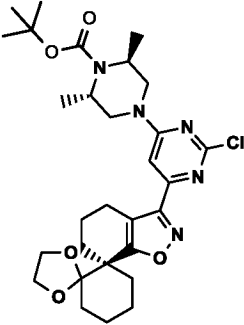
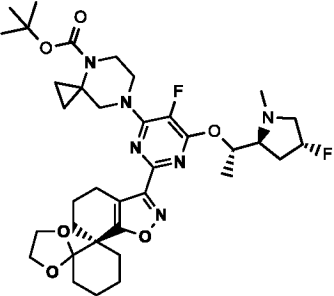
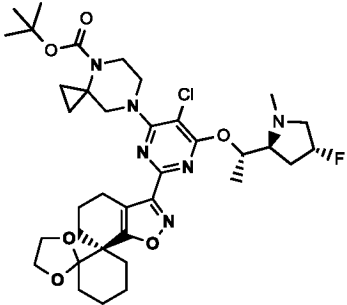
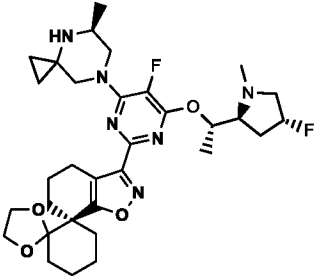
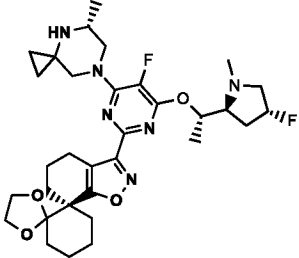
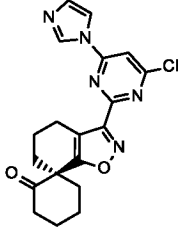
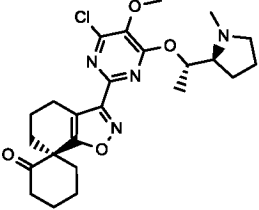
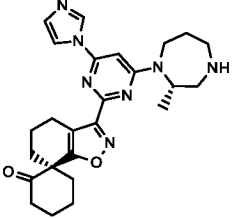
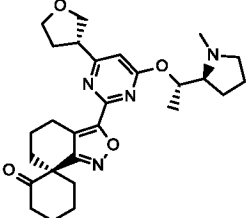
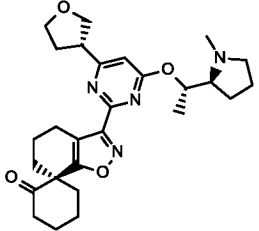
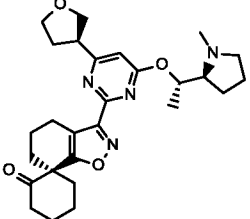
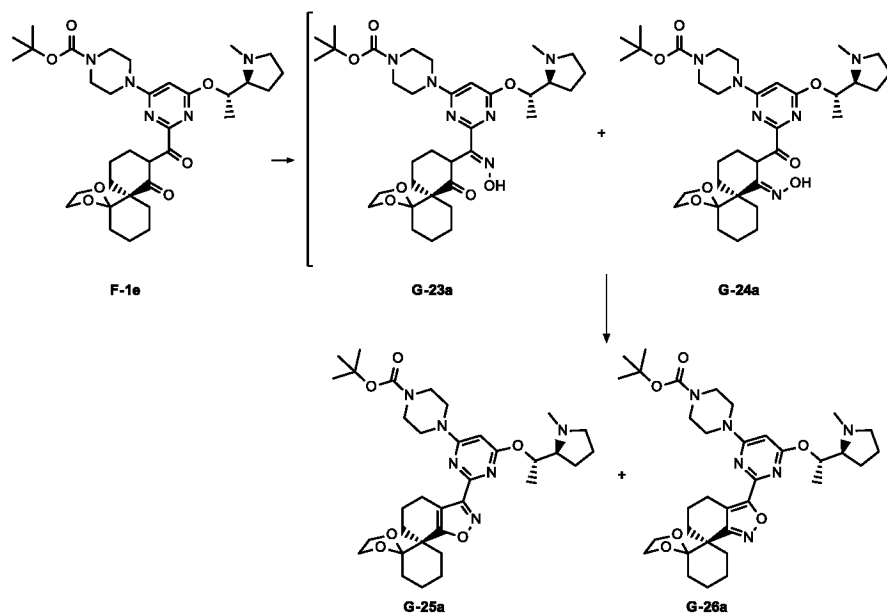
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-18a		1.89	574	A
G-18b		1.32	701	B
G-18c		1.34	717	B
G-18d		1.15	615	B
G-18e		1.13	615	B

Таблица 30

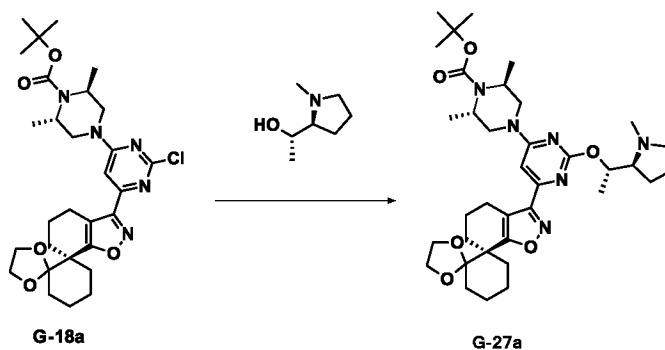
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-21a		0.63	384	C
G-21b		1.59	537	H
G-21c		1.19	462	A
G-22d		1.54	481	A
G-21d		0.79	481	C
G-21e		0.76	481	C

Экспериментальная методика синтеза G-25a



- F-1e (350 мг, 0.54 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в пиридине (3 мл) и добавляют гидрохлорид гидроксилamina (56.9 мг, 0.81 ммоль, 1.5 экв.).
- 5 Реакционную смесь перемешивают в течение 3 д при 90°C. После того, как наблюдают полное превращение исходного вещества, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и экстрагируют с помощью NaHCO₃/ДХМ. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением
- 10 **G-25a**. **G-26a** рассматривают в качестве побочного продукта и не выделяют (метод ВЭЖХ: C, t_{удерж.} = 1.01 мин; [M+H] = 639).

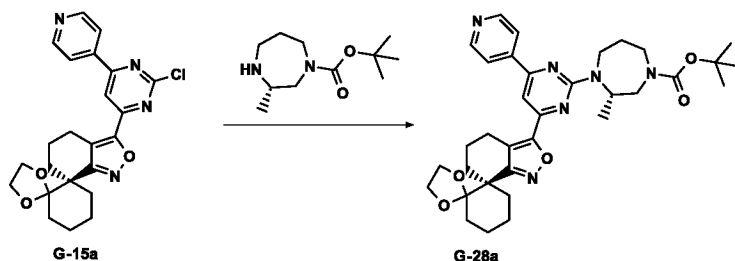
Экспериментальная методика синтеза G-27a



- (1S)-1-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]этан-1-ол (1.78 г, 10.5 ммоль, 3.0 экв.)
- 15 и *трет*-бутоксид калия (1.17 г, 10.5 ммоль, 3.0 экв.) растворяют в 1,4-диоксане (500 мл) и перемешивают при 50°C в течение 30 мин. Добавляют **G-18a** (2.0 г, 3.48 ммоль, 1 экв.), и раствор перемешивают при 85°C в течение 3 ч.

Растворитель упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **G-27a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.92$ мин; $[M+H] = 667$).

Экспериментальная методика синтеза **G-28a**

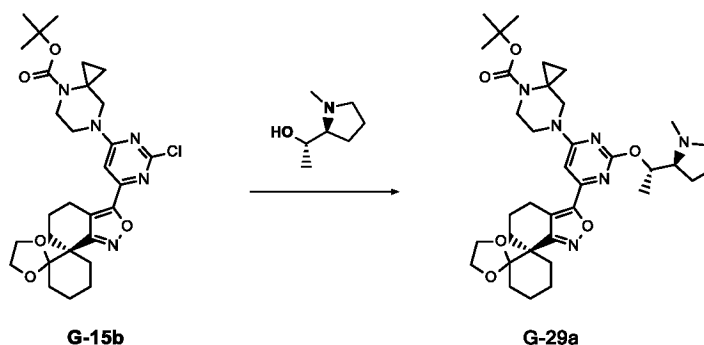


5

G-15a (114 мг, 0.260 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДМСО (1 мл) и добавляют DIPEA (90.4 мкл, 0.519 ммоль, 2.0 экв.). Затем к реакционной смеси добавляют (*S*)-*трет*-бутил 3-метил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (121 мг, 0.545 ммоль, 2.1 экв.), и смесь перемешивают при 70°C в течение 17 ч до тех пор, пока не наблюдают полного превращения исходных веществ. Реакционную смесь разбавляют водой и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органический растворитель упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-28a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 1.06$ мин; $[M+H] = 617$).

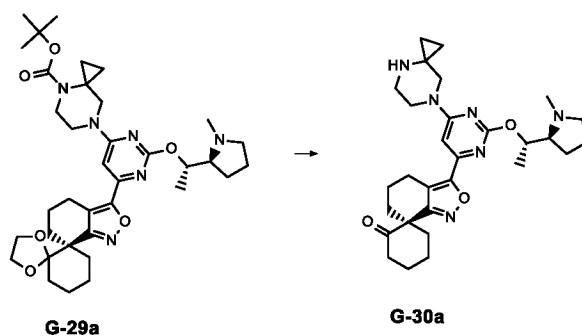
15

Экспериментальная методика синтеза **G-29a**

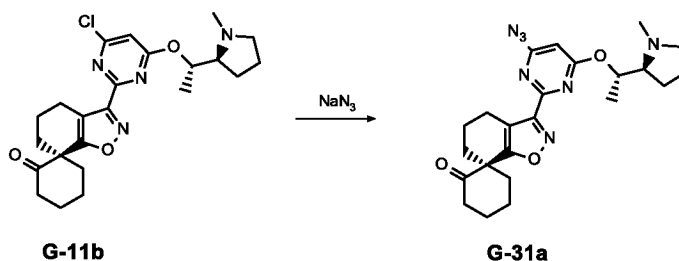


20

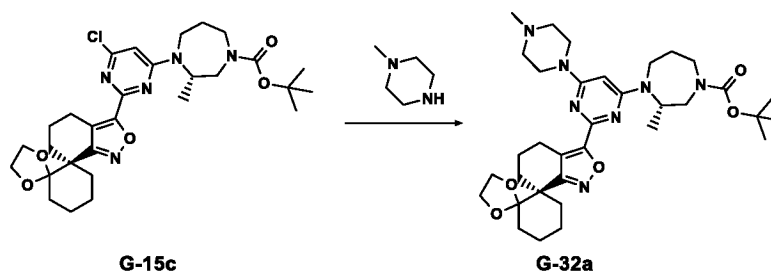
(1S)-1-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]этан-1-ол (122 мкл мг, 0.865 ммоль, 3.0 экв.) и *трет*-бутоксид калия (97.0 мг, 0.865 ммоль, 3.0 экв.) растворяют в ТГФ (2 мл) и перемешивают при 50°C в течение 30 мин. Добавляют **G-15b** (165 мг, 0.28 ммоль, 1 экв.), и раствор перемешивают при 85°C в течение 3 ч. Растворитель упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-29a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 1.12$ мин; $[M+H] = 665$).

Экспериментальная методика синтеза G-30a

G-29a (183 мг, 275 мкмоль, 1.0 экв.) и HCl (8 М, 172 мкл, 1.38 ммоль, 5.0 экв.) растворяют в MeOH (2.0 мл) и перемешивают при 60°C до полного превращения. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и экстрагируют с помощью EtOAc / NaHCO₃. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с получением **G-30a** (метод ВЭЖХ: А, t_{удерж.} = 1.41 мин; [M+H] = 521).

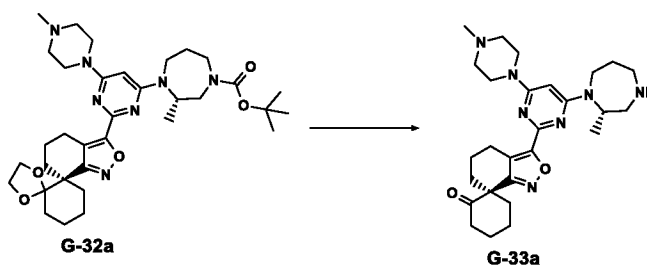
Экспериментальная методика синтеза G-31a

G-11b (3.00 г, 6.45 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДМФА (7 мл), добавляют азид натрия (504 мг, 7.74 ммоль, 1.2 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 50°C. После завершения превращения исходного вещества реакционную смесь охлаждают до к.т. и экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с получением **G-31a** (метод ВЭЖХ: С, t_{удерж.} = 0.88 мин; [M+H] = 452).

Экспериментальная методика синтеза G-32a

G-15c (80.0 мг, 0.139 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДМСО (1 мл) и добавляют DIPEA (47.4 мкл, 0.279 ммоль, 2.0 экв.) и N-метилпиперазин (20.9 мг, 0.209 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 90°C до тех пор, пока не наблюдают полного превращения. Смесь разбавляют водн. насыщ. раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы объединяют, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяют в ACN и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии (градиентное элюирование: от 40% до 98% ACN в воде) с получением целевого продукта **32a** (метод ВЭЖХ: C, t_{удерж.} = 0.953 мин; [M+H]⁺ = 638).

Экспериментальная методика синтеза G-33a

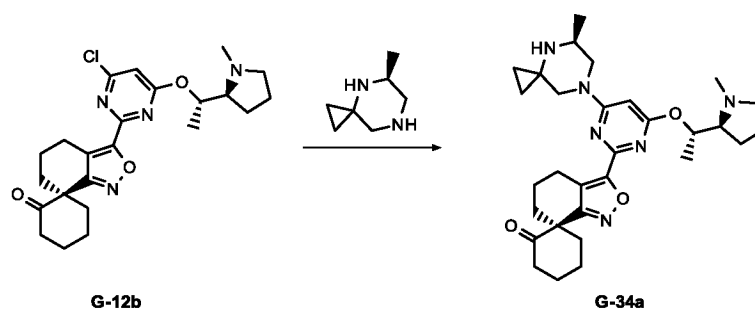


G-32a (139 мг, 0.225 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (1 мл) и добавляют раствор HCl (2 М в воде, 0.79 мл, 1.58 ммоль, 7.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивают при 60°C в течение 2 ч до тех пор, пока не наблюдают полного превращения исходных веществ. Реакционную смесь разбавляют водн. насыщенным раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органический растворитель упаривают, и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-33a**.

Следующие промежуточные соединения **G-33** (таблица 31) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 31

№	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-33a		1.46	494	A
G-33b		1.42	410	A
G-33c		0.88	464	C
G-33d		1.60	523	A

Экспериментальная методика синтеза **G-34a**

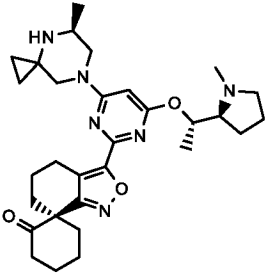
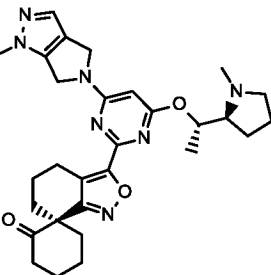
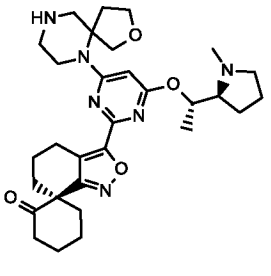
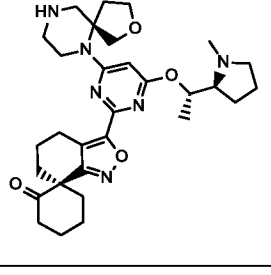
- 5 **G-12b** (100 мг, 0.22 ммоль, 1.0 экв.), (S)-5-метил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан 2HCl (141 мг, 0.67 ммоль, 3.0 экв.) и DIPEA (230 мкл, 0.67 ммоль, 6.0 экв.) растворяют в ДМСО (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 90°C. После завершения реакции, растворитель удаляют при пониженном

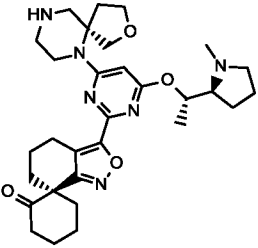
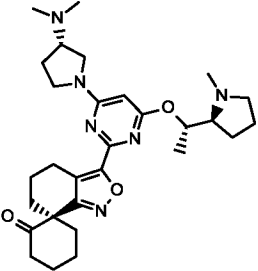
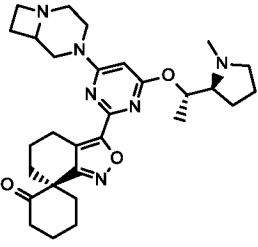
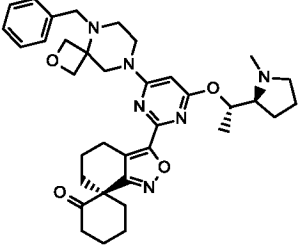
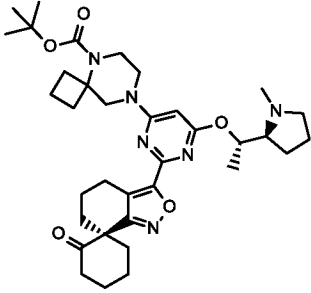
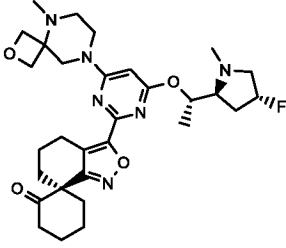
давлении и остаток очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-34a**.

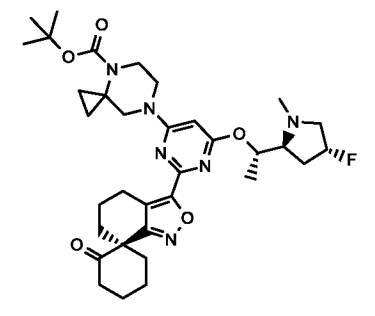
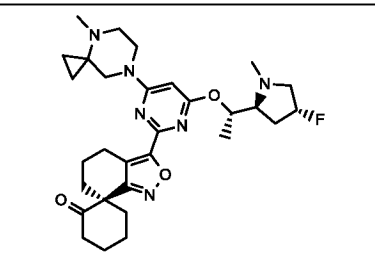
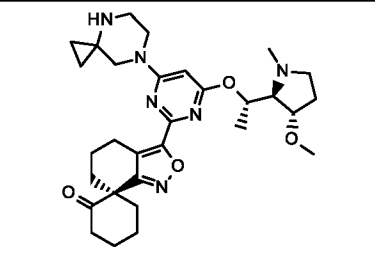
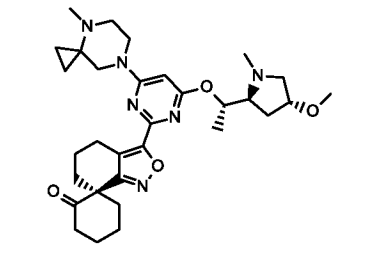
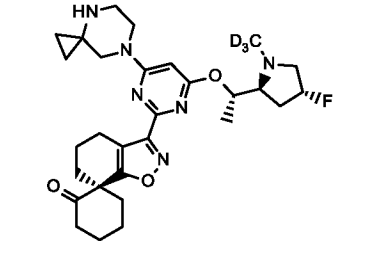
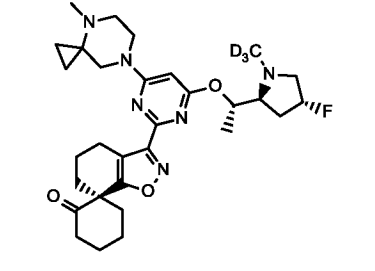
Следующие промежуточные соединения **G-34** (таблица 32) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью 5 хроматографии.

Диастереомерную смесь **G-34c** можно разделить с помощью хиральной ВЭЖХ (Chiralpack IE, 250X20 мм, 5 мкм; растворитель: этанол/гептан 60:40 + 0.1% диэтиламина) с получением **G-34c1** (элюируется 1-вым в виде пика 1) и **G-34c2** (элюируется позднее в виде пика 2).

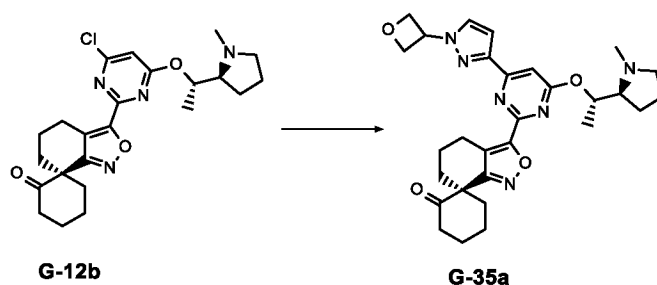
10 Таблица 32

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-34a		1.51	535	A
G-34b		0.81	532	C
G-34c		1.33	551	A
G-34c1		2.12		R

G-34c2		2.82		R
G-34d		1.53	523	A
G-34e		0.71	521	C
G-34f		0.99	627	C
G-34g		1.08	635	C
G-34h		1.01	569	B

G-34i		1.24	639	B
G-34j		1.10	553	B
G-34k		1.02	551	B
G-34l		1.06	565	B
G-34m		0.99	542	B
G-34n		1.05	556	B

Экспериментальная методика синтеза G-35a

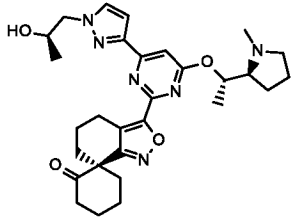
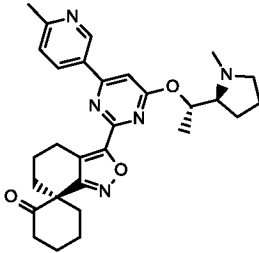
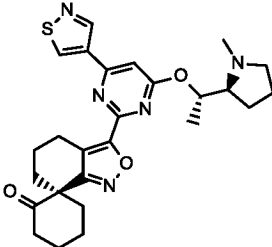
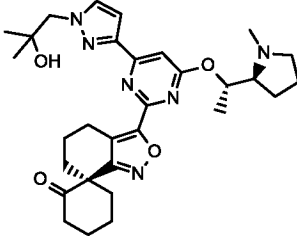
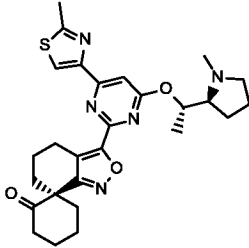
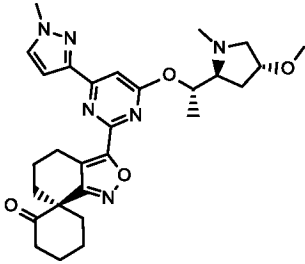


G-12b (140 мг, 0.31 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (2 мл). Добавляют [1-(оксетан-3-ил)-1*H*-пиразол-3-ил]бороновую кислоту (**B-9c**) (66.3 мг, 0,38 ммоль, 1.19 экв.), XPHOS PD G3 (29.9 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.) и карбонат цезия (400 мкл, 0.80 ммоль, 2.54 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин при 80°C в атмосфере аргона. После того, как наблюдают полное превращение, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении, растворяют в смеси АСN/вода и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-35a**.

Следующие промежуточные соединения **G-35** (таблица 33) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

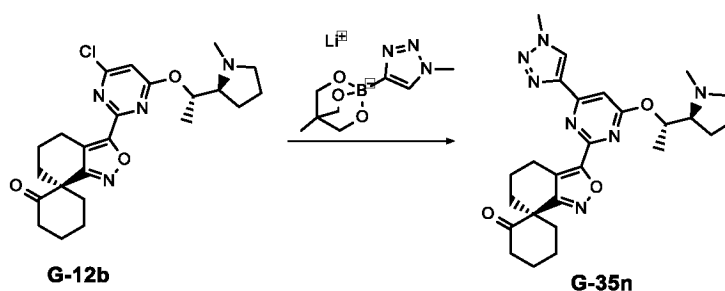
15 Таблица 33

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-35a		0.81	533	С
G-35b		1.45	528	А

G-35c		0.74	535	C
G-35d		1.55	502	A
G-35e		0.86	494	C
G-35f		0.81	549	C
G-35g		1.70	508	A
G-35h		0.78	521	C

G-35i		1.51	491	A
G-35j		0.81	522	C
G-35k		0.76	535	C
G-35l		1.02	603	C

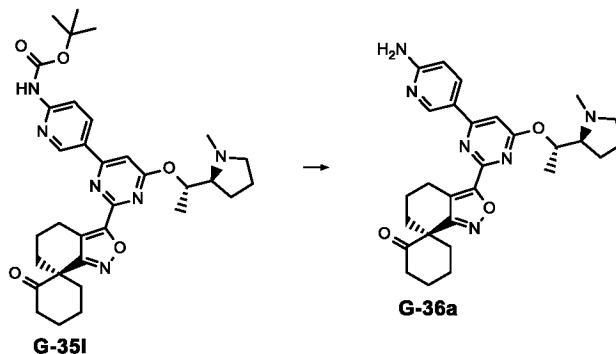
Экспериментальная методика синтеза G-35n



Загружают **G-12b** (118 мг, 0.27 ммоль, 1.0 экв.), "-атный" комплекс 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-бороновой кислоты с литиевой солью 1,1,1-трис(гидроксиметил)этана (69.0 мг, 0.32 ммоль, 1.20 экв.). Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (45.6 мг, 0.05 моль, 0.20 экв.) растворяют в диоксане (1.5 мл), а карбонат цезия

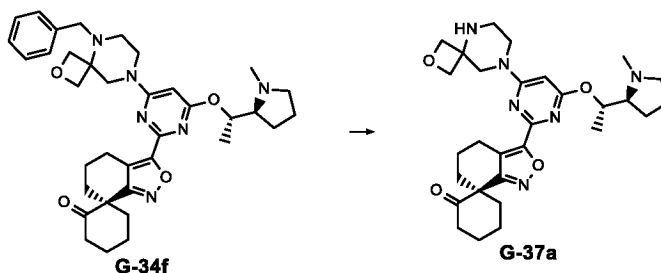
(190 мг, 0.58 моль, 2.2 экв.) растворяют в воде (165 мкл) и добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при 90°C. После полного превращения реакционную смесь фильтруют и экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-35n** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.41$ мин; $[M+H] = 492$).

Экспериментальная методика синтеза **G-36a**



G-35i (61.0 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (1 мл) и добавляют HCl (4 М, 101 мкл, 0.4 ммоль, 4.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C. После полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь гасят путем добавления NaHCO₃ и экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические фазы фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ACN и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-36a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.72$ мин; $[M+H] = 503$).

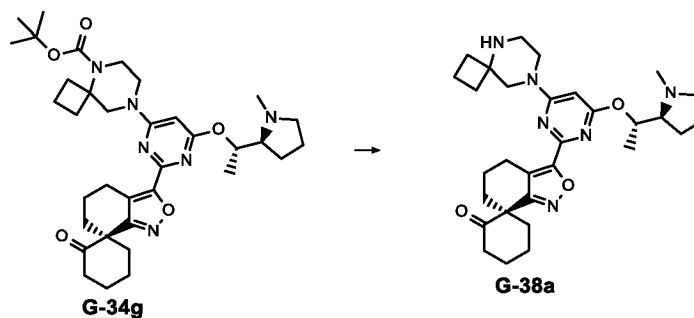
Экспериментальная методика синтеза **G-37a**



G-34f (157 мг, 0.25 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в MeOH (2 мл) и добавляют палладий (10% на угле, 26.7 мг, 0.1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 17 ч при к.т. в атмосфере водорода под давлением 5 бар. После полного превращения, реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМФА и очищают с помощью ОФ-

хроматографии с получением продукта **G-37a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.67$ мин; $[M+H] = 537$).

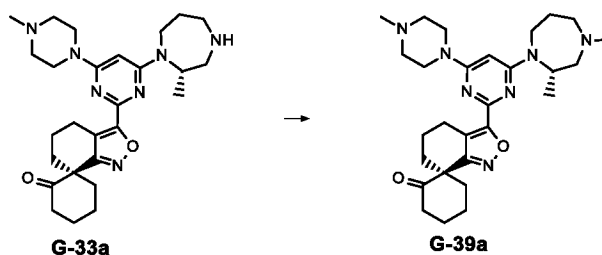
Экспериментальная методика синтеза **G-38a**



5 **G-34g** (185 мг, 0.29 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (3 мл) и добавляют ТФУ (110 мкл, 1.48 ммоль, 5.07 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при 40°C. После полного превращения исходного вещества, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, подщелачивают, растворяют в ДМСО, и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением

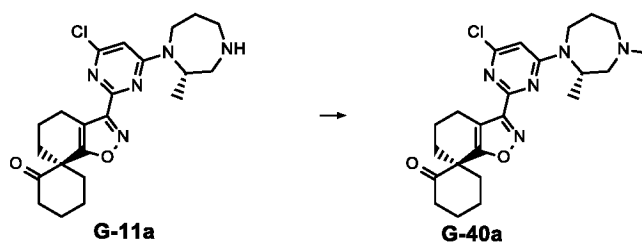
10 продукта **G-38a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.80$ мин; $[M+H] = 535$).

Экспериментальная методика синтеза **G-39a**

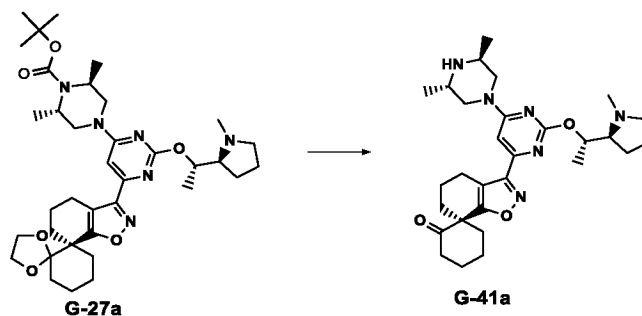


G-33a (52.0 мг, 0.105 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (2 мл) в атмосфере аргона и охлаждают до 0°C. Добавляют формальдегид (9.47 мкл, 0.126 ммоль, 1.2 экв.) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (94.0 мг, 0.443 ммоль, 4 экв.). Раствор перемешивают в течение 30 мин при 0°C. После полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь гасят путем добавления воды. Водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (3 х). Объединенные органические фазы фильтруют и концентрируют при

20 пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-39a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 508$).

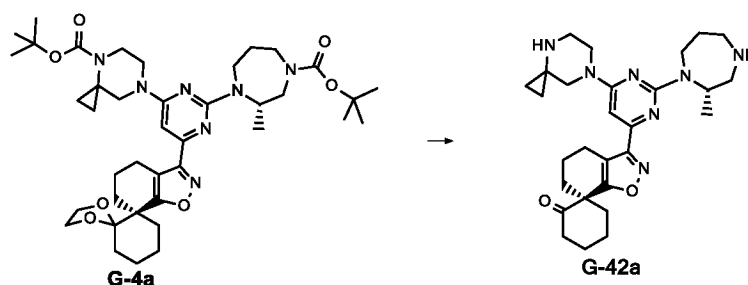
Экспериментальная методика синтеза G-40a

G-11a (500 мг, 1.07 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в MeOH (10 мл) и добавляют формальдегид (403 мкл, 5.36 ммоль, 5 экв.) и уксусную кислоту (27 мкл, 0.54 ммоль, 0.50 экв.) с последующим добавлением цианоборгидрида натрия (142 мг, 2.14 ммоль, 2.00 экв.). Раствор перемешивают в течение 1 ч при к.т. После полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь гасят путем добавления воды и насыщ. раствора NaHCO_3 . Водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (3х). Объединенные органические фазы фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ACN и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-40a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}}$ = 1.39 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 444).

Экспериментальная методика синтеза G-41a

G-27a (1.00 г, 1.50 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДХМ (3.0 мл), добавляют ТФУ (500 мкл, 6.48 ммоль, 4.32 экв.), и раствор перемешивают при 50°C в течение 1 ч. Растворители упаривают, полученный в результате остаток растворяют в ДХМ и водн. насыщенном растворе Na_2CO_3 . Органическую фазу отделяют, а оставшуюся водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (2 х). Объединенные органические фазы сушат сульфатом магния, растворители упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-41a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}}$ = 1.34 мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 523).

Экспериментальная методика синтеза **G-42a**

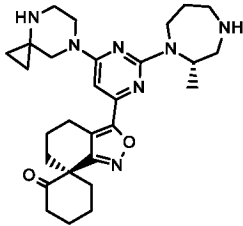


G-4a (114 мг, 0.152 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (2 мл) и добавляют 2 М водн. раствор HCl (0.38 мл, 0.76 ммоль, 5.0 экв.). Полученный в результате раствор перемешивают при 60°C в течение 2 ч до тех пор, пока не наблюдают полного превращения исходных веществ. Реакционную смесь разбавляют водн. насыщенным раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органический растворитель упаривают, и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-42a**.

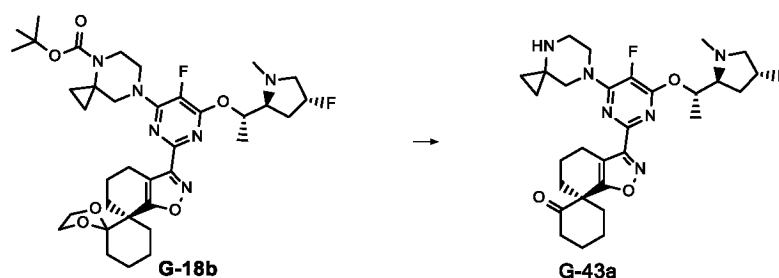
Следующие промежуточные соединения **G-42** (таблица 34) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 34

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-42a		1.29	506	A
G-42b		1.28	495	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-42c		1.39	506	A

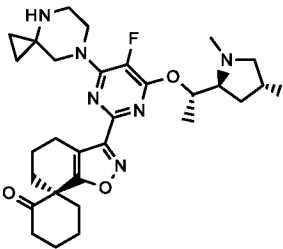
Экспериментальная методика синтеза **G-43a**

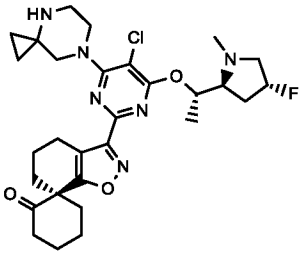
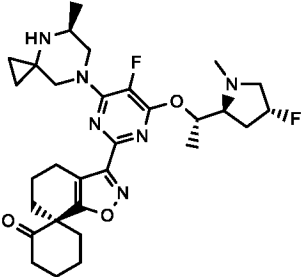
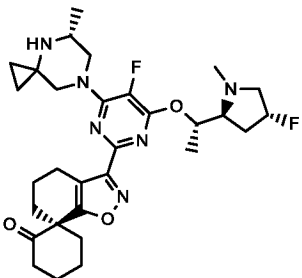


G-18b (1.15 г, 1.64 ммоль, 1.0 экв.) обрабатывают раствором HCl (4 н. в 1,4-диоксане, 15 мл, 60.0 ммоль, 36.6 экв.), и смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. После полного превращения, реакционную смесь разбавляют водн. насыщенным раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу сушат, фильтруют и упаривают. Полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-43a**.

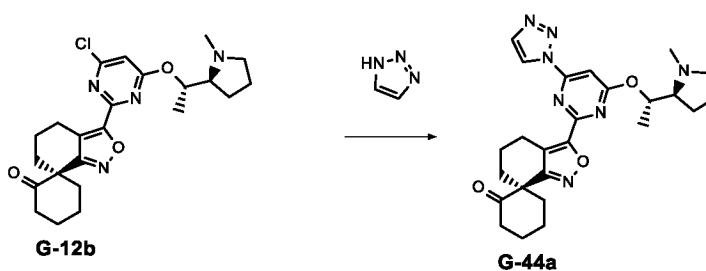
Следующие промежуточные соединения **G-43** (таблица 35) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 35

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-43a		1.01	557	B

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-43b		1.06	573	В
G-43c		1.04	571	В
G-43d		1.04	571	В

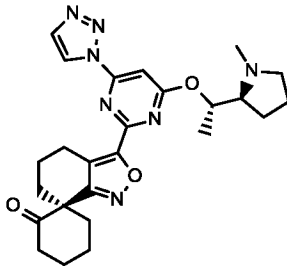
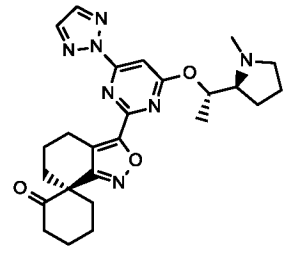
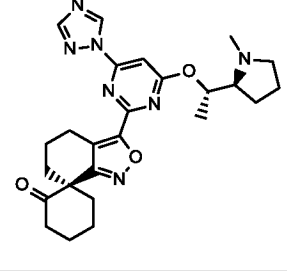
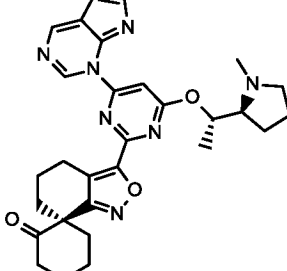
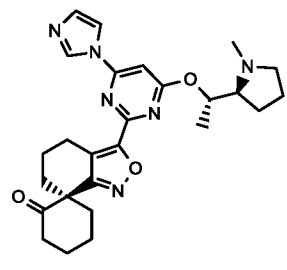
Экспериментальная методика синтеза **G-44a**



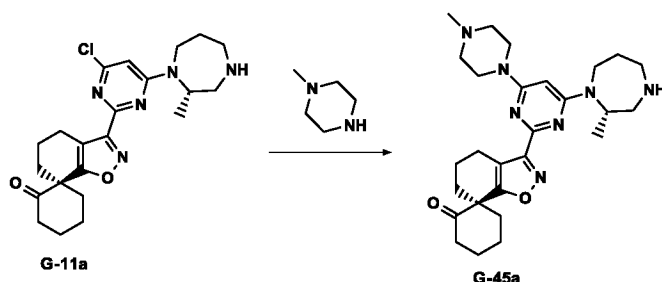
G-12b (120 мг, 0.269 ммоль, 1.0 экв.), 1H-1,2,3-триазол (37.3 мг, 0.539 ммоль, 2.0 экв.) и карбонат цезия (220 мг, 0.67 ммоль, 2.5 экв.) растворяют в ДМСО (1 мл) и перемешивают в течение 1 ч при 80°C. После полного превращения, добавляют ДХМ, и реакционную смесь промывают водой. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-44a**.

Следующие промежуточные соединения **G-44** (таблица 36) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 36

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-44a		1.50	478	A
G-44b		1.47	478	A
G-44c		1.47	478	A
G-44d		0.92	528	C
G-44e		1.40	477	A

Экспериментальная методика синтеза G-45a



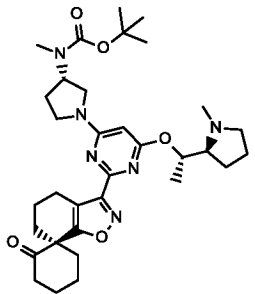
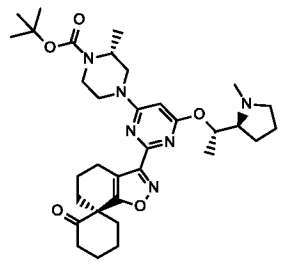
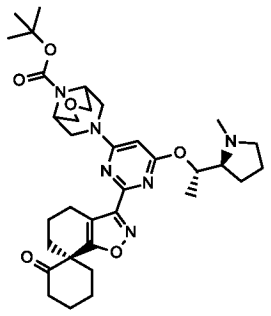
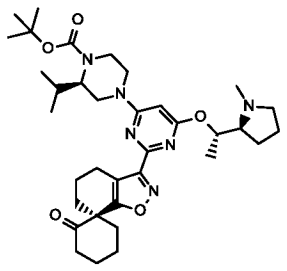
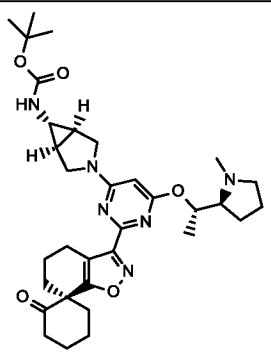
G-11a (217 мг, 0.505 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДМСО (2 мл) и добавляют DIPEA (172 мкл, 1.01 ммоль, 2.0 экв.) и N-метилпиперазин (75.8 мг, 0.757 ммоль, 1.5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 90°C до тех пор, пока не наблюдают полного превращения. Смесь разбавляют водн. насыщ. раствором NaHCO₃ и три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу объединяют, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяют в ACN и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-45a**.

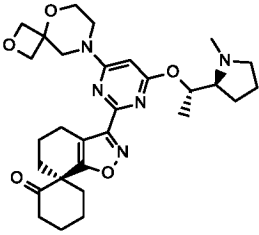
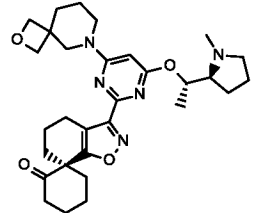
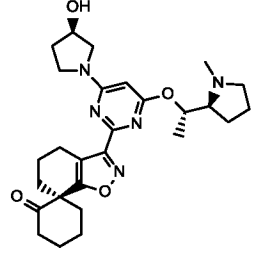
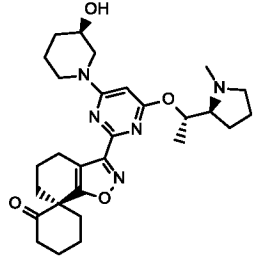
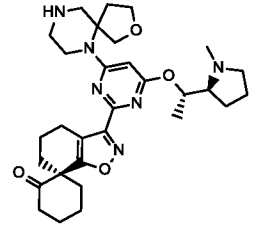
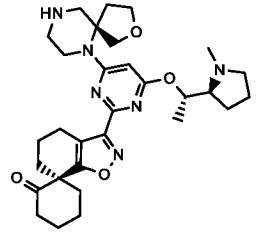
Следующие промежуточные соединения **G-45** (таблица 37) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

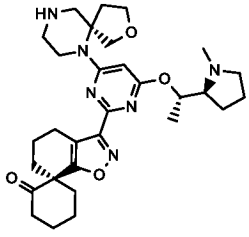
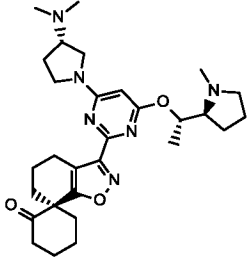
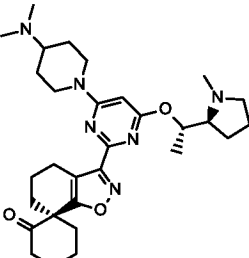
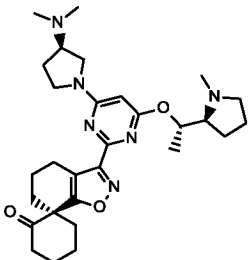
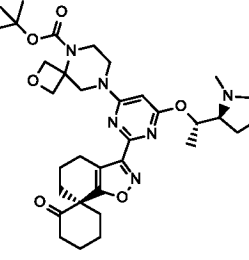
Диастереомерную смесь **G-45I** разделяют с помощью хиральной ВЭЖХ (колонок: Chiralpack IE, 250 X 20 мм, 5 мкм; растворитель: этанол/гептан 1:1 + 0.1% диэтиламина) с получением **G-45II** (элюируется 1-вым в виде пика 1) и **G-45I2** (элюируется позднее в виде пика 2).

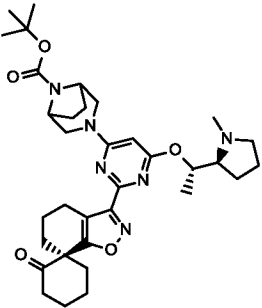
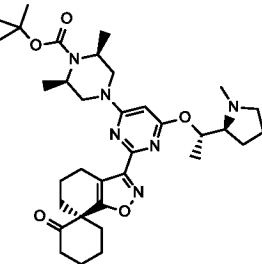
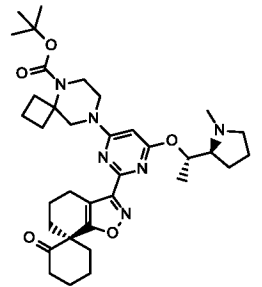
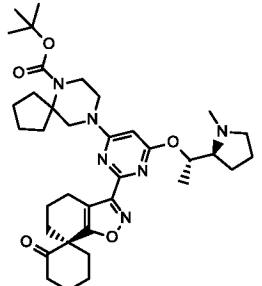
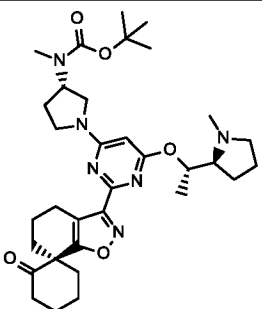
Таблица 37

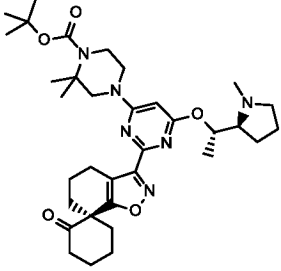
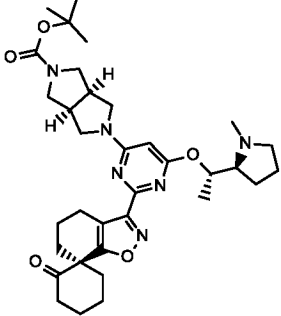
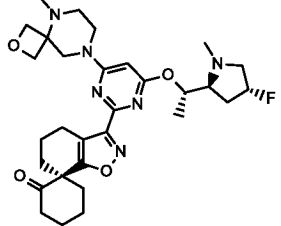
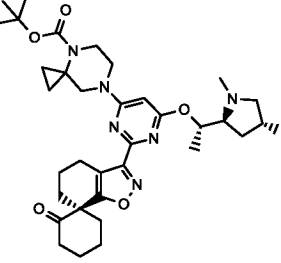
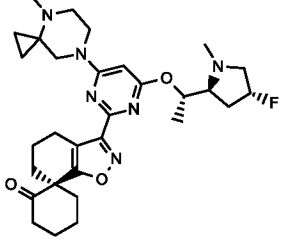
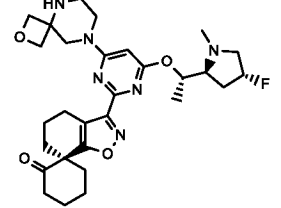
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-45a		1.38	494	A

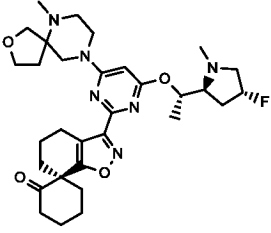
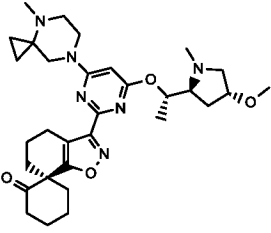
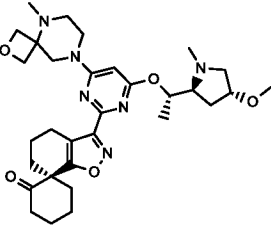
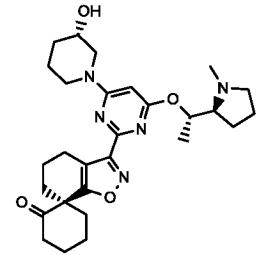
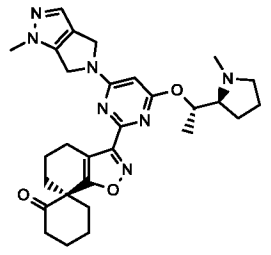
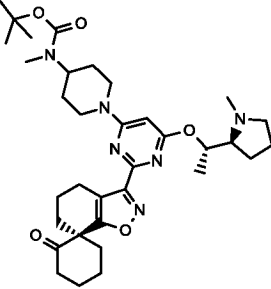
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-45b		0.76	609	A
G-45c		0.93	609	E
G-45d		0.88	637	E
G-45e		1.04	637	E
G-45f		0.88	607	E

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-45h		1.38	538	A
G-45i		1.46	536	A
G-45j		0.64	496	C
G-45k		0.73	510	C
G-45l		1.28	551	A
G-45l1		2.84		R

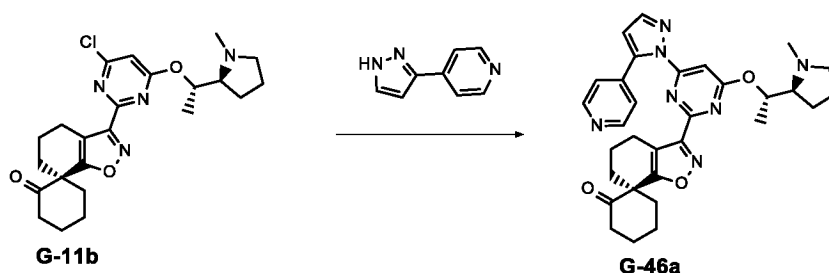
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-45l2		3.25		R
G-45m		0.75	523	C
G-45n		0.74	537.4	C
G-45o		0.79	523	C
G-45p		0.91	637	C

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-45q		1.77	621	A
G-45r		1.77	623	A
G-45s		1.06	635	C
G-45t		2.02	649	A
G-45u		1.76	609	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-45v		1.05	623	E
G-45w		1.15	621	B
G-45x		0.97	569	B
G-45y		1.21	639	B
G-45z		1.04	553	B
G-45aa		0.91	555	B

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-45ab		0.98	583	B
G-45ac		1.02	565	B
G-45ad		0.91	581	B
G-45ae		0.72	510	C
G-45af		0.75	532	C
G-45ag		0.98	623	C

Экспериментальная методика синтеза **G-46a**

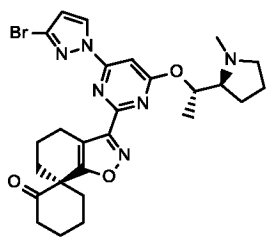
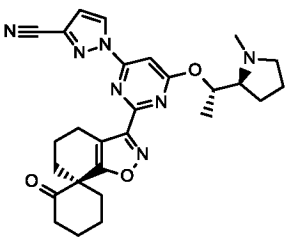
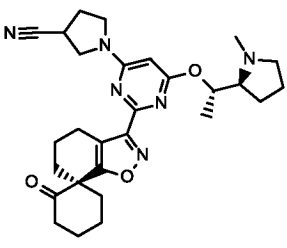
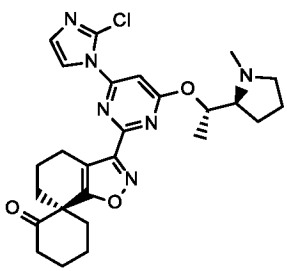
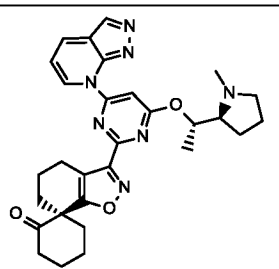
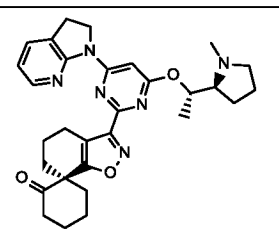


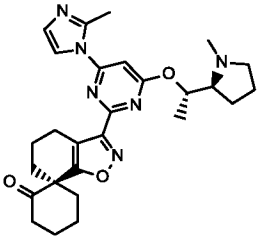
4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин (73.4 мг, 0.51 ммоль, 1.50 экв.) растворяют в ДМФА (1 мл), добавляют NaN (51.7 мг, 1.35 ммоль 4.0 экв.), и смесь перемешивают в течение 20 мин при к.т. Добавляют **G-11b** (150 мг, 0.34 ммоль, 1.0 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 40°C. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют смесью EtOAc/вода. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-46a**.

Следующие промежуточные соединения **G-46** (таблица 38) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

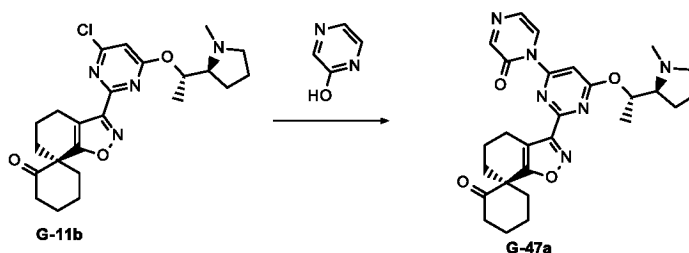
Таблица 38

№	Структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-46a		1.60	554	A
G-46b		1.59	555	A
G-46c		1.66	554	A

G-46d		1.74	555	A
G-46e		1.62	502	A
G-46f		1.42	505	A
G-46g		1.47	511	A
G-46h		1.59	608	A
G-46i		1.74	529	A

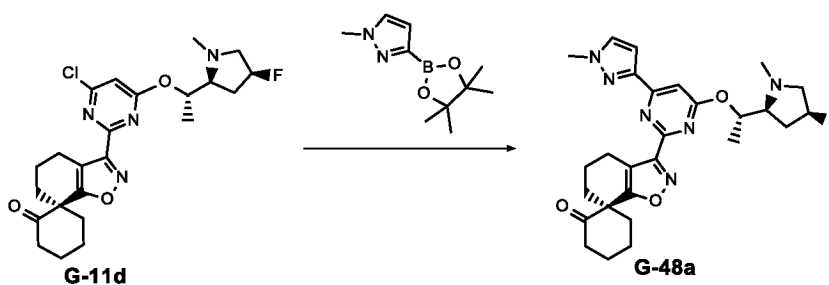
G-46j		0.72	491	C
--------------	---	------	-----	---

Экспериментальная методика синтеза G-47a



G-11b (150 мг, 271.7 мкмоль, 1.0 экв.), 2-гидроксипиразин (31.3 мг, 326.1 мкмоль, 1.2 экв.) и *t*-BuONa (2 М в ТГФ, 190.20 мкл, 0.38 ммоль, 1.4 экв.) растворяют в ТГФ (2 мл) и перемешивают при 65°C в течение 18 ч. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-47a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}}$ = 1.39 мин; [M+H] = 505).

Экспериментальная методика синтеза G-48a

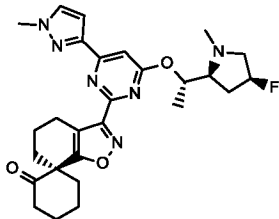
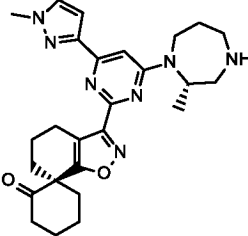
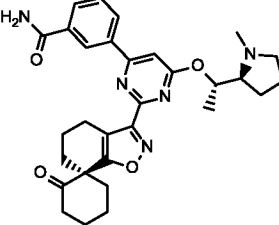
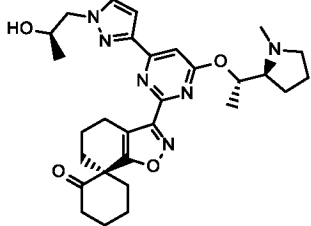
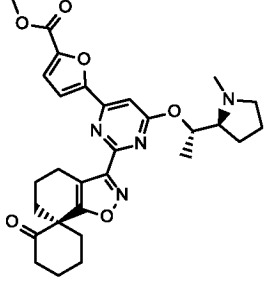


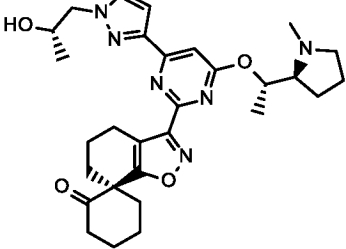
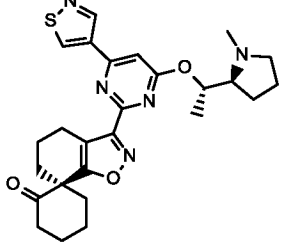
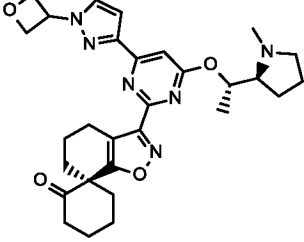
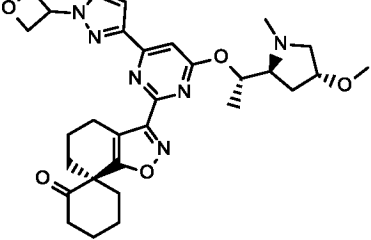
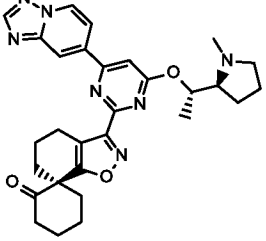
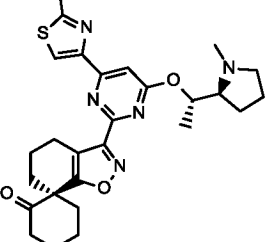
G-11d (150 мг, 0.32 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (1.5 мл). Добавляют 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1h-пиразол (82.7 мг, 0.39 ммоль, 1.2 экв.), XPHOS PD G3 (26.0 мг, 0.03 ммоль, 0.09 экв.) и карбонат цезия (0.4 мл, 0.80 ммоль, 2.46 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C. После того, как наблюдают полное превращение, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении,

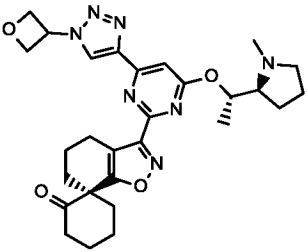
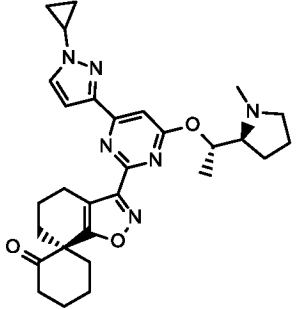
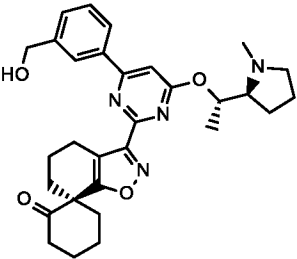
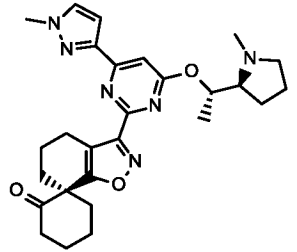
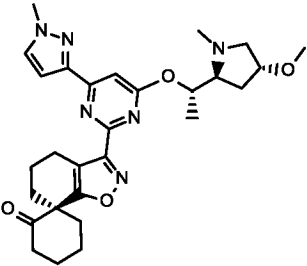
растворяют в смеси АСN/вода и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-48a**.

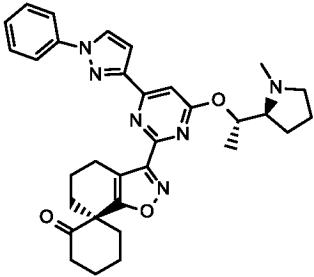
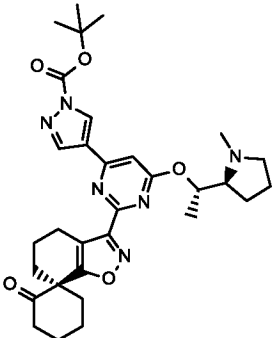
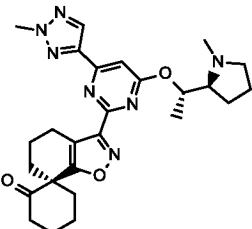
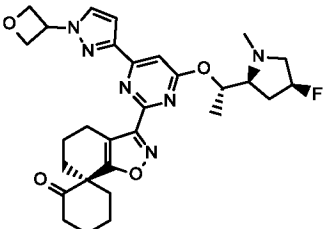
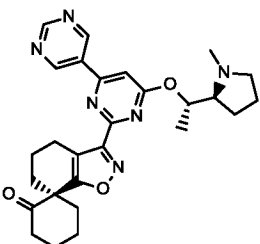
Следующие промежуточные соединения **G-48** (таблица 39) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью 5 хроматографии.

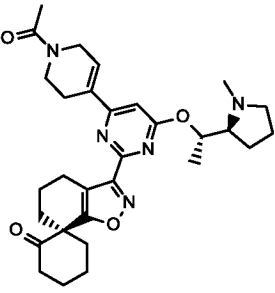
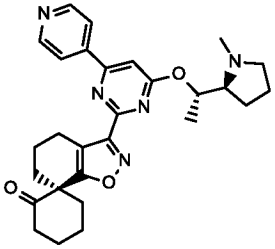
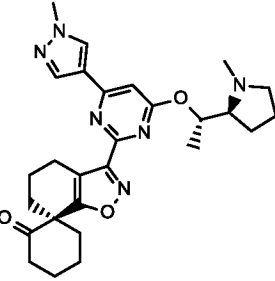
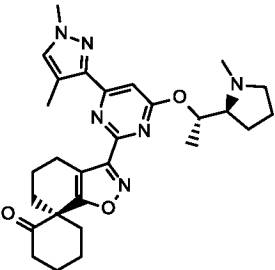
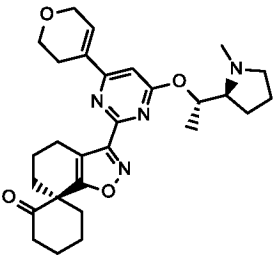
Таблица 39

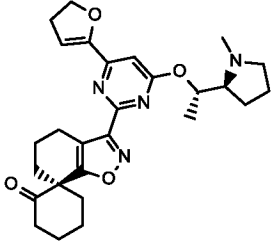
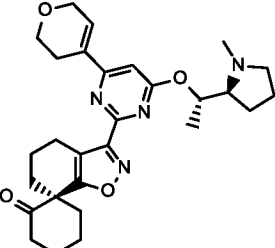
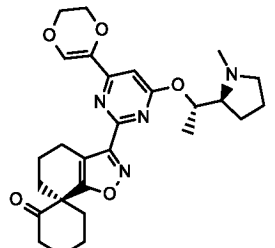
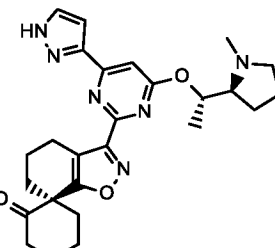
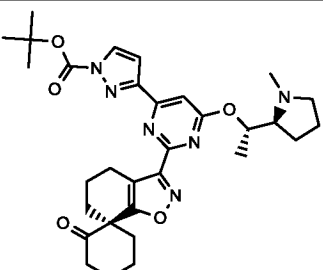
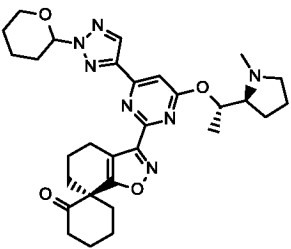
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-48a		0.75	509	C
G-48b		1.21	476	A
G-48c		1.37	530	A
G-48d		0.73	535	C
G-48e		1.60	535	A

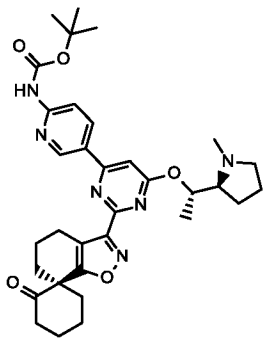
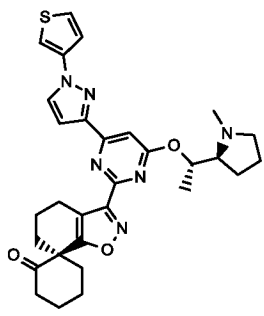
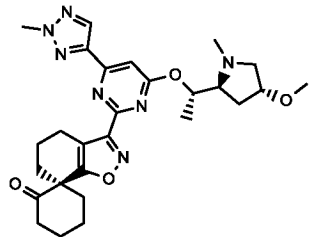
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-48f		0.70	535	C
G-48g		1.54	494	A
G-48h		0.77	533	C
G-48i		0.73	563	C
G-48j		0.74	528	C
G-48k		1.61	508	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-48l		0.79	534	C
G-48m		1.58	517	A
G-48n		1.47	517	A
G-48o		1.44	491	A
G-48p		0.74	521	C

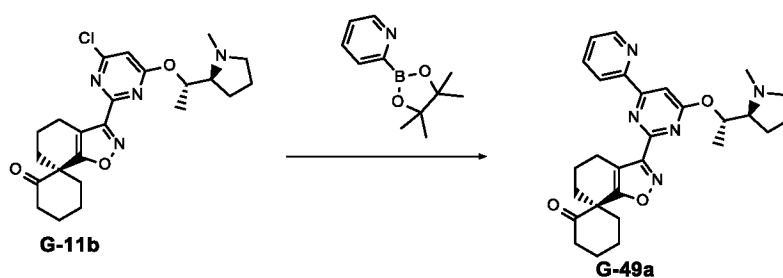
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-48q		1.78	553	A
G-48r		1.63	577	A
G-48s		1.50	492	A
G-48t		0.74	551	C
G-48u		1.36	489	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-48v		1.36	534	A
G-48w		1.43	488	A
G-48x		1.39	491	A
G-48y		1.58	505	A
G-48z		1.51	493	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-48aa		0.91	479	С
G-48ab		1.51	493	А
G-48ac		0.85	495	С
G-48ad		1.37	477	А
G-48ae		1.70	577	А
G-48af		0.94	562	С

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-48ag		0.94	603	C
G-48ah		1.71	559	A
G-48ai		1.44	522	A

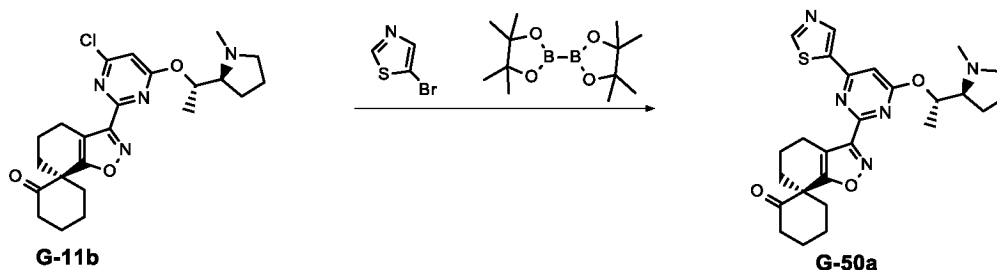
Экспериментальная методика синтеза **G-49a**



G-11b (50 мг, 0.10 ммоль, 1.0 экв.), 2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,4-диоксаборолан-2-ил)пиридин (41.39 мг, 0.19 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (7 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.), хлорид меди(I) (9.68 мг, 0.10 ммоль, 1.0 экв.) и карбонат цезия (128 мг, 0.38 ммоль, 4.0 экв.) растворяют в ДМФА (1 мл) и перемешивают в атмосфере аргона в течение 18 ч при 90°C. Реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода, органическую фазу концентрируют при пониженном

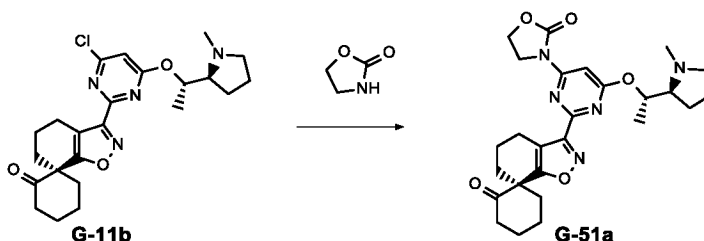
давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-49a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.56$ мин; $[M+H] = 488$).

Экспериментальная методика синтеза **G-50a**



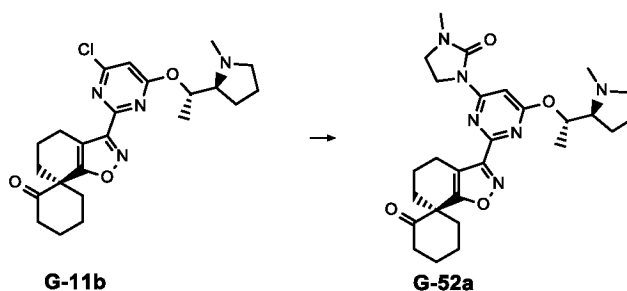
5 **G-11b** (148 мг 0.30 ммоль, 1 экв.), 5-бромтиазол (50 мг, 0.30 ммоль, 1.0 экв.), бис(пинаколато)дибор (163 мг, 0.63 ммоль, 2.10 экв.), APhos PD G3 метансульфонат (10.4 мг, 0.02 ммоль, 0.06 экв.), ацетат калия (60.3 мг, 0.61 ммоль, 2.06 экв.) и трикалийфосфат (4 М в воде, 161 мкл, 0.64 ммоль, 2.15 экв.) растворяют в диоксане (1 мл) и перемешивают в атмосфере азота в течение 18 ч
10 при 90°C. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси EtOAc/вода. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-50a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.79$ мин; $[M+H] = 494$).

Экспериментальная методика синтеза **G-51a**



15 **G-11b** (150 мг, 0.34 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (18 мл), добавляют 2-оксазолидон (59.9 мг, 0.67 ммоль, 2.0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (24.7 мг, 0.03 ммоль, 0.1 экв.) и NaOtBu (2.0M в ТГФ, 185 мкл, 0.37 ммоль, 1.1 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 д при 60°C. После того, как
20 наблюдают полное превращение, реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-51a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}} = 0.78$ мин; $[M+H] = 496$).

Экспериментальная методика синтеза G-52a

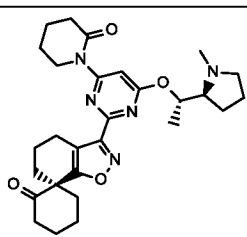


G-11b (120 мг, 0.27 ммоль, 1.0 экв.), 1-метилимидазолин-2-он (81.0 мг, 0.81 ммоль, 3.0 экв.), Xantphos PD G3 (16.15 мг, 0.02 ммоль, 0.06 экв.) и карбонат цезия (131 мг, 0.40 ммоль, 1.5 экв.) растворяют в диоксане (960 мкл) и перемешивают в атмосфере аргона в течение 16 ч при 110°C. После полного превращения, реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-52a**.

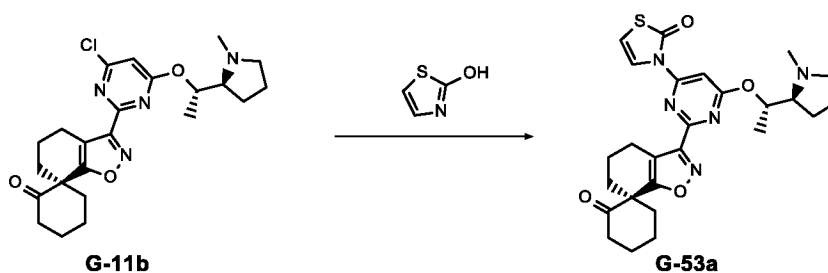
Следующие промежуточные соединения **G-52** (таблица 40) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 40

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-52a		0.75	509	C
G-52b		0.78	494	C
G-52c		0.67	495	C

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-52d		0.79	508	C

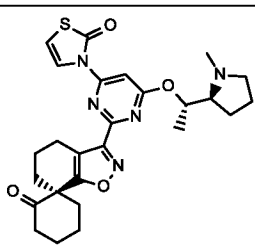
Экспериментальная методика синтеза **G-53a**

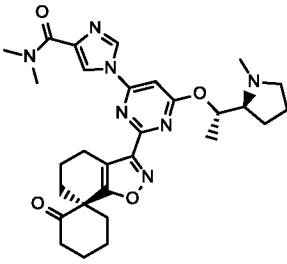
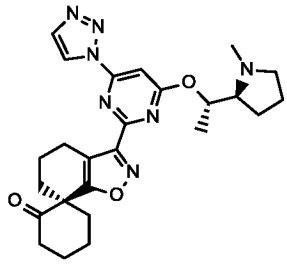
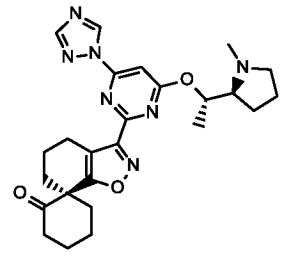
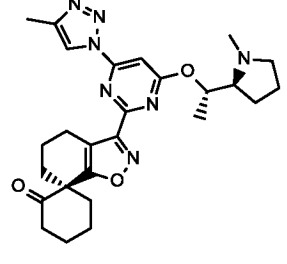
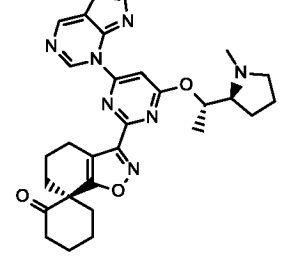


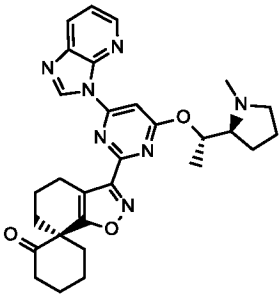
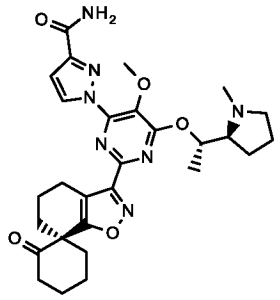
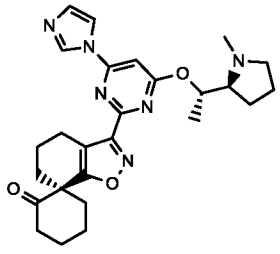
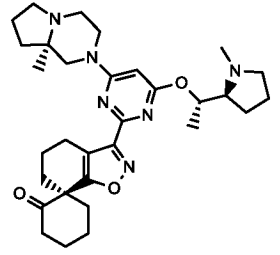
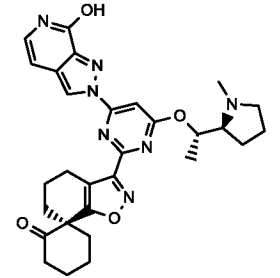
G-11b (300 мг, 617 мкмоль, 1 экв.), 2-гидрокситиазол (125 мг, 1.23 ммоль, 2.0 экв.) и карбонат цезия (402. мг, 1.23 ммоль, 2 экв.) растворяют в ДМСО (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 85°C. После полного превращения, добавляют ДХМ, и раствор промывают водой. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-53a**.

Следующие промежуточные соединения **G-53** (таблица 41) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

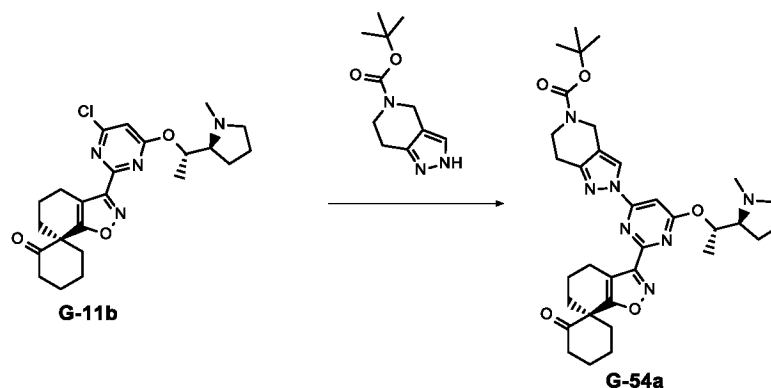
Таблица 41

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-53a		1.58	510	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-53b		0.71	547	C
G-53c		1.43	478	A
G-53d		1.41	478	A
G-53e		0.83	493	C
G-53f		1.59	528	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-53g		1.58	528	A
G-53h		1.34	550	A
G-53i		1.35	477	A
G-53j		1.79	549	A
G-53k		1.33	544	A

Экспериментальная методика синтеза G-54a

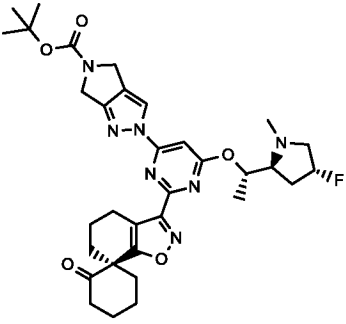


G-11b (200 мг, 449 мкмоль, 1.0 экв.), *tert*-бутил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат (148 мг, 629 мкмоль, 1.4 экв.), карбонат цезия (293 мг, 0.899 ммоль, 2.0 экв.), CuI (17.1 мг, 90 мкмоль, 0.20 экв.) и 4,7-диметокси-1,10-фенантролин растворяют в ДМФА (1 мл). Смесь продувают аргоном и перемешивают в течение 24 ч при 80°C. После полного превращения, реакционную смесь обрабатывают несколькими каплями водного раствора аммиака и продукт выделяют с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-54a**.

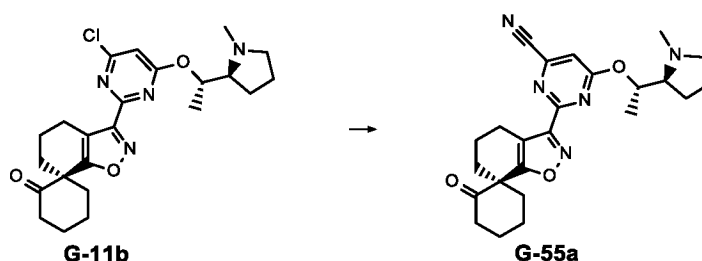
Следующие промежуточные соединения **G-54** (таблица 42) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 42

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-54a		1.01	632	D

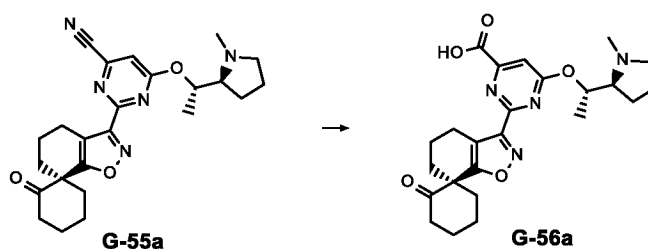
G-54b		0.98	636	D
--------------	---	------	-----	---

Экспериментальная методика синтеза G-55a

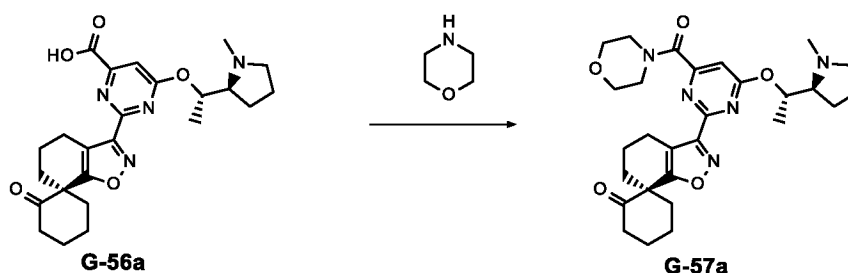


К перемешиваемому раствору **G-11b** (700 мг, 1.57 ммоль, 1.0 экв.) в АСН
 5 (14.0 мл) при 0°С в атмосфере аргона добавляют цианид тетраэтиламмония (368.1 мг, 2.36 ммоль, 1.50 экв.) с последующим добавлением 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (52.9 мг, 0.47 ммоль, 0.3 экв.). Реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение ночи до тех пор, пока ТСХ не покажет полного превращения. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт
 10 очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **G-55a** (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 1.48$ мин; $[M+H]^+ = 436$).

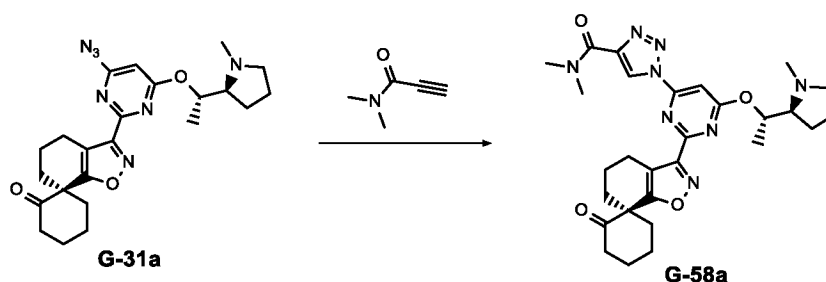
Экспериментальная методика синтеза G-56a



К перемешиваемому раствору **G-55a** (300 мг, 0.69 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ
 15 (2.0 мл) и воде (2.0 мл) добавляют NaOH (83 мг, 2.1 ммоль, 3.0 экв.) при к.т., и затем реакционную смесь перемешивают в течение 90 мин при 50°С до тех пор, пока ТСХ не покажет полного превращения. Растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью НФ-хроматографии с получением **G-56a** (метод ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}} = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 455$).

Экспериментальная методика синтеза G-57a

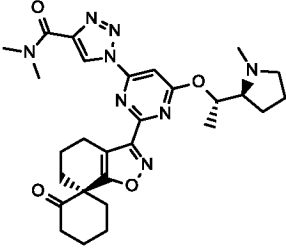
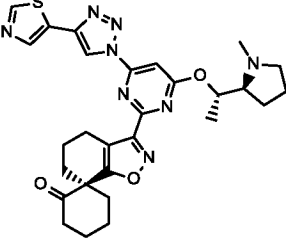
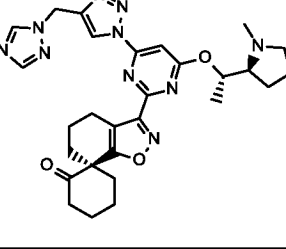
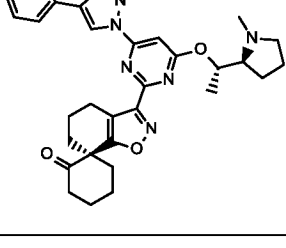
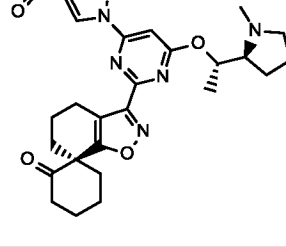
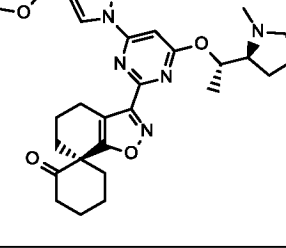
К перемешиваемой смеси **G-56a** (100 мг, 0.22 ммоль, 1.0 экв.) и НАТУ (126 мг, 0.33 ммоль, 1.50 экв.) в диоксане (2.0 мл), добавляют DIPEA (112 мкл, 0.66 ммоль, 3.0 экв.) при к.т., и затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. Добавляют морфолин (21.1 мкл, 0.242 ммоль, 1.10 экв.), и смесь перемешивают при к.т. в течение ночи до полного превращения. Сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением продукта **G-57a** (метод ВЭЖХ: D; $t_{\text{удерж.}}$ = 0.67 мин; $[M+H]^+$ = 524).

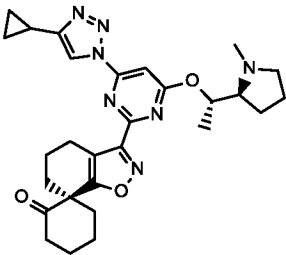
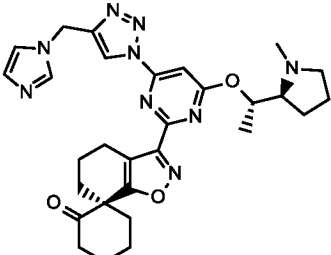
10 Экспериментальная методика синтеза G-58a

G-31a (150 мг, 0.28 моль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (2 мл) и добавляют N,N-диметилпроп-2-инамид (30,2 мг, 0.31 ммоль, 1.1 экв.), йодид меди(I) (10.8 мг, 0.06 моль, 0.2 экв.) и DIPEA (98.9 мкл, 0.56 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при к.т. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/NaHCO₃. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-58a**.

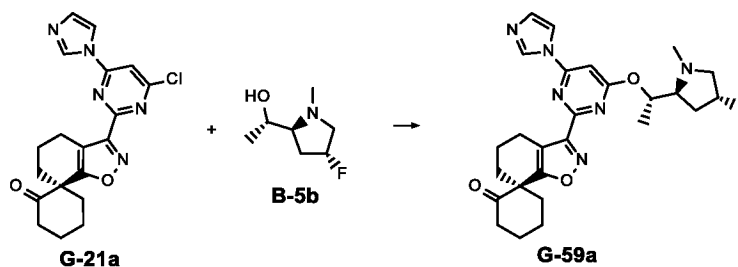
Следующие промежуточные соединения **G-58** (таблица 43) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 43

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-58a		1.42	549	A
G-58b		1.53	561	A
G-58c		1.32	559	A
G-58d		1.51	555	A
G-58e		1.37	535	A
G-58f		1.46	522	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-58g		1.60	518	A
G-58h		1.35	558	A

Экспериментальная методика синтеза **G-59a**

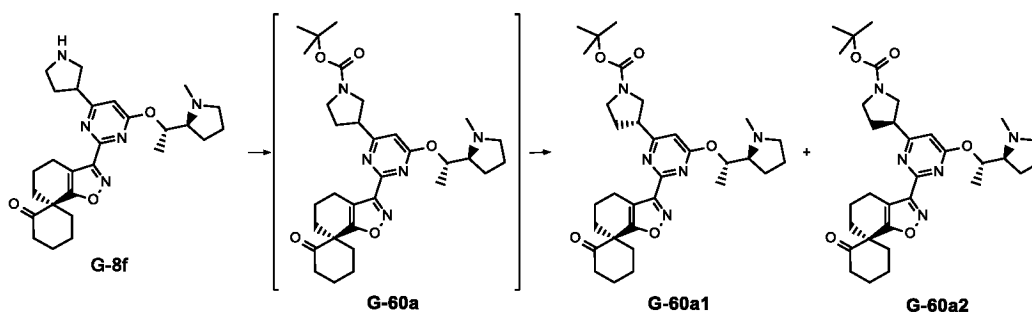


- G-21a** (144 мг, 0.36 ммоль, 1.0 экв.), **B-5b** (80.0 мг, 0.49 ммоль, 1.37 экв.) растворяют в диоксане (1.4 мл) и дегазируют аргоном. Добавляют [BrettPhos Pd(кротил)]OTf (24 мг, 0.03 ммоль, 0.08 экв.) и затем NaOtBu (222 мкл, 0.44 ммоль, 1.25 экв.) при к.т. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 30 мин. После полного превращения, раствор фильтруют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-59a**.
- Следующие промежуточные соединения **G-59** (таблица 44) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 44

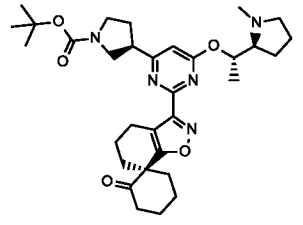
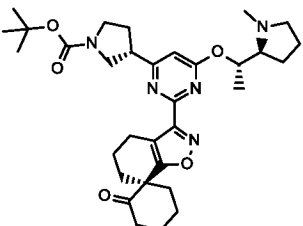
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-59a		0.70	495	C
G-59b		0.67	507	C

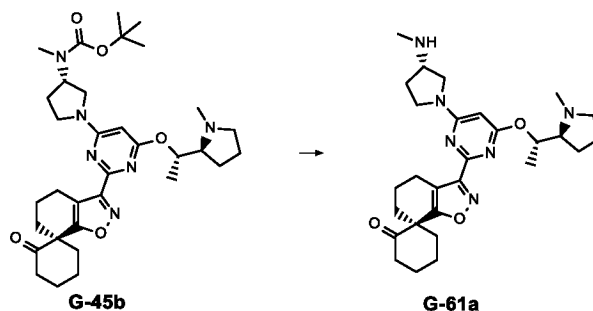
Экспериментальная методика синтеза **G-60a**



- 5 **G-8f** (2.4 г, 0.01 моль, 1 экв.) растворяют в ТГФ (100 мл), добавляют триэтиламин (2.09 мл, 0.02 моль, 3.0 экв.) и диметиламинопиридин (122 мг, 1,0 ммоль, 0.2 экв.), и реакцию смесь перемешивают в течение 5 мин при к.т., затем реакцию смесь охлаждают до 0°C и добавляют Вос-ангидрид (2.18 г, 0.01 моль, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при к.т.
- 10 После полного превращения добавляют воду, и реакцию смесь экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью НФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-60a** в виде смеси диастереомеров. Диастереомерную смесь **G-60a** разделяют с помощью СФХ
- 15 (колонка: (R,R)Whelk-01 (250X30, 5 мкм); 55% CO₂, 45% соразвителя = 0.5% изопропиламина в изопропанол, поток: 100 г/мин, темп.: 30°C) с получением **G-60a1** и **G-60a2** (таблица 45).

Таблица 45

№	структура	[M+H] ⁺	t _{удерж.} [мин]	метод ВЭЖХ
G-60a1		580	2.20	J
			5.78	СФХ-2
G-60a2		580	2.20	J
			7.10	СФХ-2

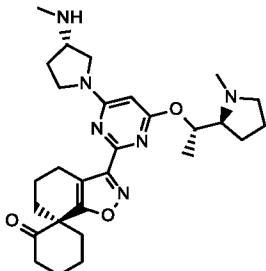
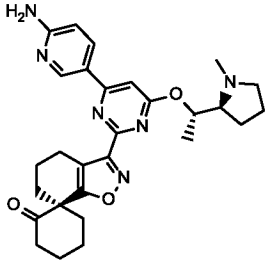
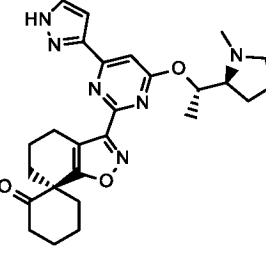
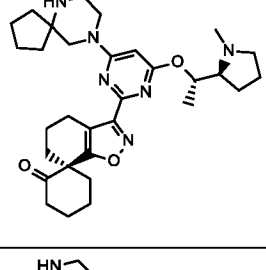
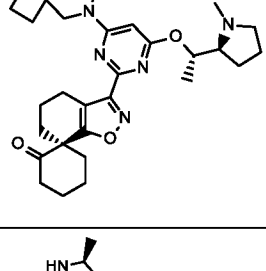
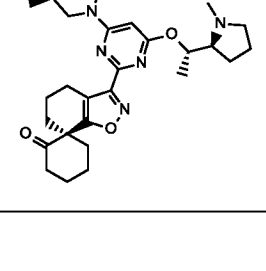
Экспериментальная методика синтеза **G-61a**

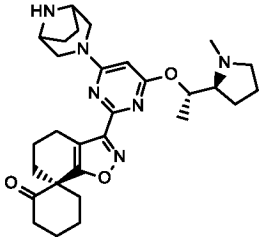
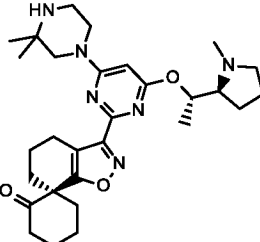
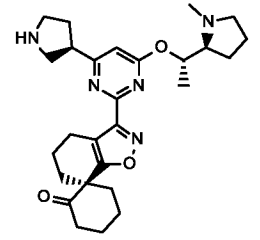
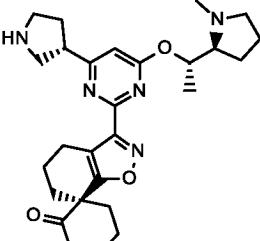
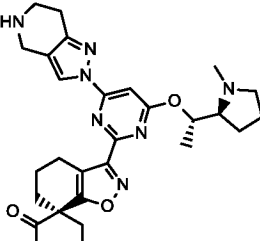
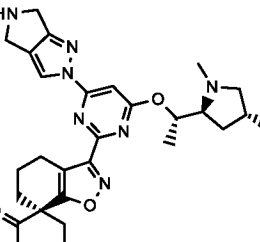
5 **G-45b** (204 мг, 0.335 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в MeOH (1 мл) и добавляют 4М HCl (0.42 мл, 1.67 ммоль, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 60°C. После полного превращения, реакцию гасят путем добавления NaHCO₃ и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы фильтруют и концентрируют при

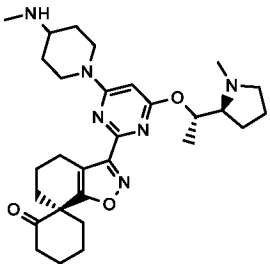
10 пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-61a**.

Следующие промежуточные соединения **G-61** (таблица 46) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

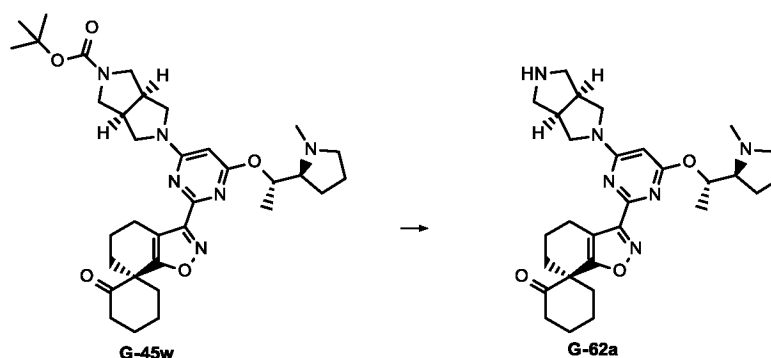
Таблица 46

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-61a		1.34	509.0	A
G-61b		0.72	503	C
G-61c		1.40	477	A
G-61d		1.46	549	A
G-61e		1.41	535	A
G-61f		1.39	523	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-61g		0.32	521	F
G-61h		0.70	523	E
G-61i		0.61	480	C
G-61j		0.67	480	C
G-61k		0.32	532	D
G-61l		1.32	536	A

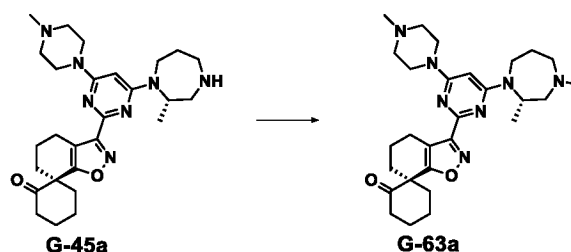
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-61m		0.65	523	C

Экспериментальная методика синтеза G-62a



G-45w (135 мг, 217 мкмоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (1.0 мл) и трифторуксусной кислоте (0.50 мл, 6.49 ммоль, 30 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при к.т. После полного превращения, растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ и экстрагируют водн. насыщенным раствором Na_2CO_3 . Объединенные органические фазы сушат сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-62a** (метод ВЭЖХ: В; $t_{\text{удерж.}} = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 521$).

Экспериментальная методика синтеза G-63a

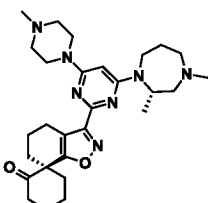
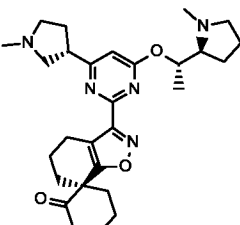
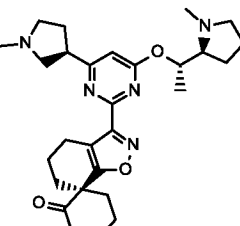
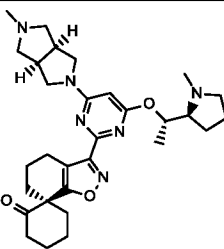


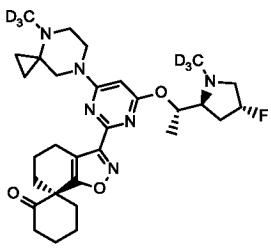
G-45a (124 мг, 0.251 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (1 мл) в атмосфере аргона и охлаждают до 0°C . Добавляют формальдегид (22.5 мкл, 0.301 ммоль, 1.2 экв.) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (224 мг,

1.01 ммоль, 4.0 экв.). Раствор перемешивают в течение 30 мин при 0°C. После полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь гасят путем добавления воды. Водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-63a**.

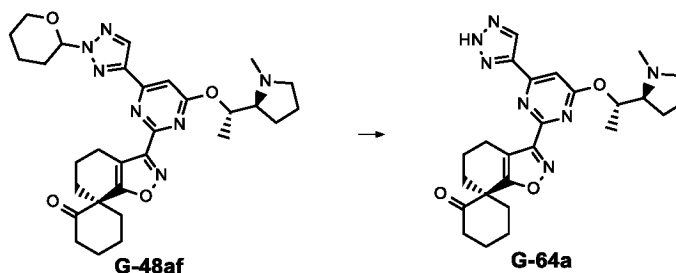
Следующие промежуточные соединения **G-63** (таблица 47) доступны аналогичным образом. Дейтерированные промежуточные соединения **G-63** получают аналогично, но триацетоксиборгидрид натрия заменяют на триацетоксибордейтерид натрия. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 47

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-63a		0.70	508	C
G-63b		1.40	494.0	A
G-63c		1.49	494	A
G-63d		1.03	535	B

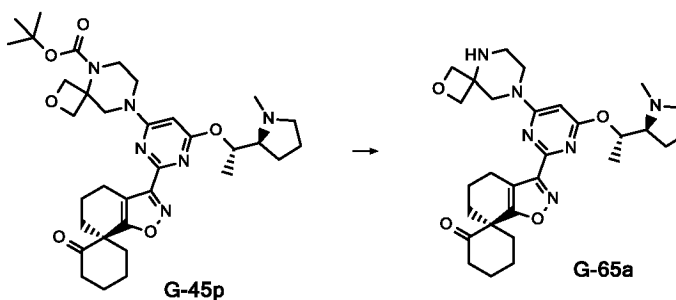
G-63e		1.04	558	B
--------------	---	------	-----	---

Экспериментальная методика синтеза G-64a

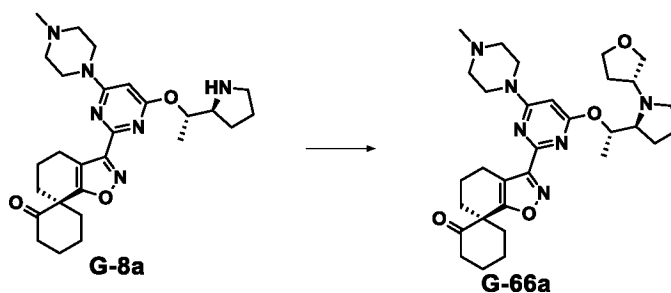


G-48af (272 мг, 0.48 ммоль, 1 экв.) растворяют в MeOH (2 мл) и добавляют 5 HCl (4 M в диоксане, 363 мкл 1.45 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1.5 ч при к.т. После полного превращения, реакционную смесь фильтруют и экстрагируют смесью NaHCO₃/ДХМ (3х). Объединенную органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением продукта **G-64a** (метод 10 ВЭЖХ: А; $t_{\text{удерж.}}$ = 1.10 мин; $[M+H]^+$ = 478).

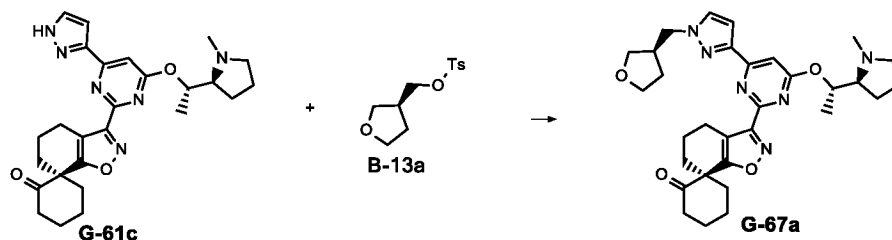
Экспериментальная методика синтеза G-65a



G-45p (150 мг, 0.24 ммоль, 1 экв.) растворяют в ACN (2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 150°C в микроволновой печи. После 15 полного превращения, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-65a** (метод ВЭЖХ: С, $t_{\text{удерж.}}$ = 0.659; $[M+H]^+$ = 537).

Экспериментальная методика синтеза G-66a

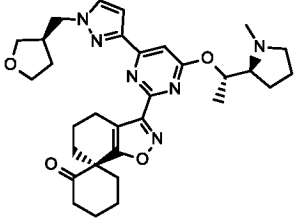
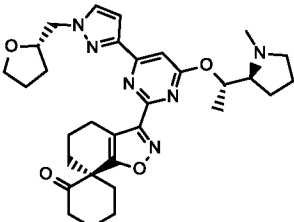
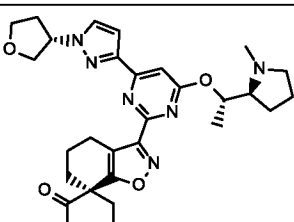
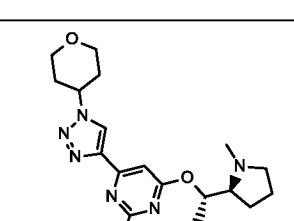
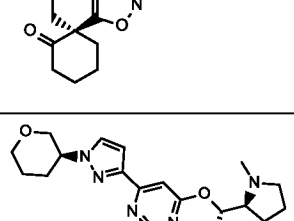
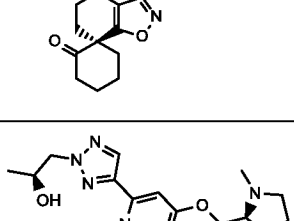
G-8a (87.0 мг, 0.176 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ACN (1 мл) и добавляют DIPEA (121.0 мкл, 0.704 ммоль, 4.0 экв.) и [(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил] 4-метилбензолсульфонат (139 мг, 0.528 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 70°C до тех пор, пока не наблюдают полного превращения. Смесь разбавляют водн. насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы объединяют, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяют в ДМФА и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-66a** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.48$ мин; $[M+H]^+ = 565$).

Экспериментальная методика синтеза G-67a

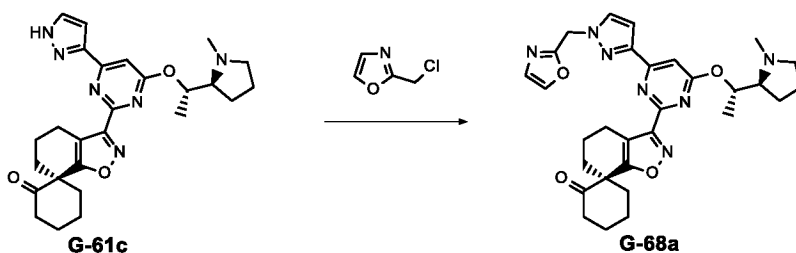
G-61c (60.0 мг, 0.13 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ACN (0.5 мл), добавляют карбонат цезия (82.0 мг, 0.25 ммоль, 2.0 экв.), и смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. Добавляют **B-13a** (65.9 мг, 0.25 ммоль, 2.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 2 ч. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-67a**.

Следующие промежуточные соединения **G-67** (таблица 48) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 48

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-67a		1.49	561	A
G-67b		1.54	561	A
G-67c		1.49	547	A
G-67d		1.42	562	A
G-67e		1.54	561	A
G-67f		1.40	536	A

Экспериментальная методика синтеза G-68a



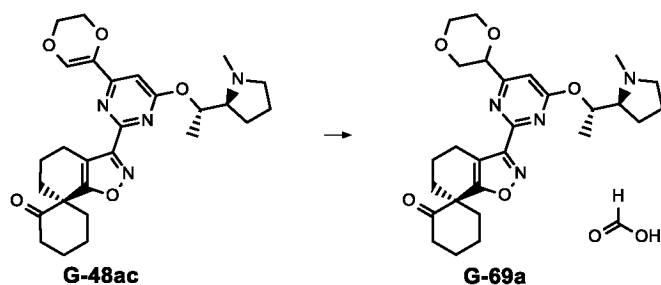
G-61c (60 мг, 0.13 ммоль, 1 экв.), 2-(хлорметил)оксазол (23.4 мг, 0.19 ммоль, 1.5 экв.) и K_2CO_3 (34.8 мг, 0.25 ммоль, 2.0 экв.) растворяют в ДМФА (0.5 мл) и перемешивают при $60^\circ C$ в течение 30 мин. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-68a**.

Следующие промежуточные соединения **G-68** (таблица 49) доступны аналогичным образом при использовании подходящего алкилгалогенида. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 49

№	структура	$t_{удерж.}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-68a		1.42	558	A
G-68b		0.85	546	D

Экспериментальная методика синтеза G-69a

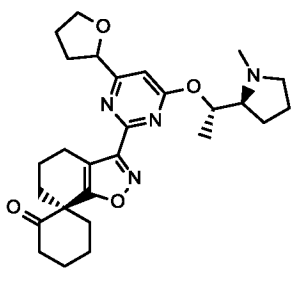


G-48ac (152 мг, 0.31 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (6 мл), добавляют палладий (10% на древесном угле, 60 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при к.т. под давлением H_2 7 бар. После полного превращения, реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **G-69a**.

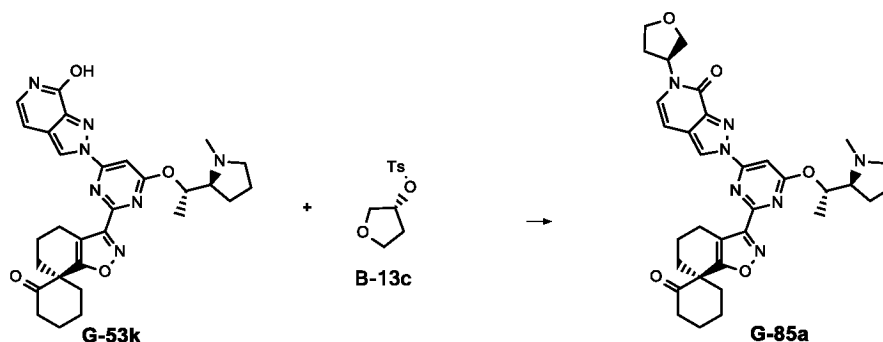
Следующие промежуточные соединения **G-69** (таблица 50) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 50

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-69a		0.80	497	С
G-69b		0.83	495	С

G-69c		0.84	481	C
--------------	---	------	-----	---

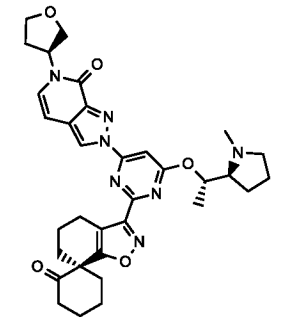
Экспериментальная методика синтеза **G-85a**

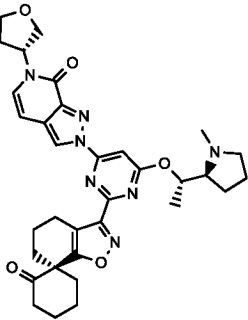
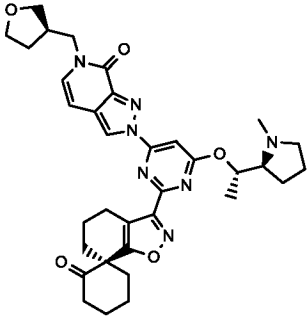
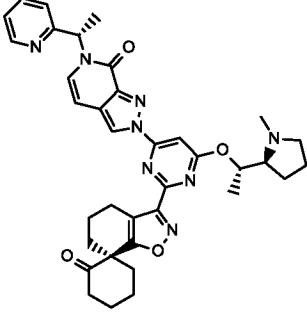
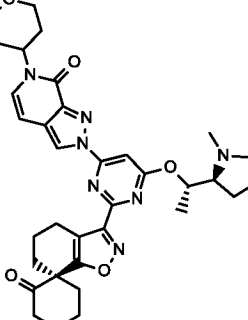


G-53k (600 мг, 1.10 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДМСО (4.0 мл), добавляют карбонат цезия (539 мг, 1.66 ммоль, 1.5 экв.) и **B-13c** (269 мг, 1.10 ммоль, 1.0 экв.), и реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 12 ч. После полного превращения, целевой продукт выделяют с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-85a**.

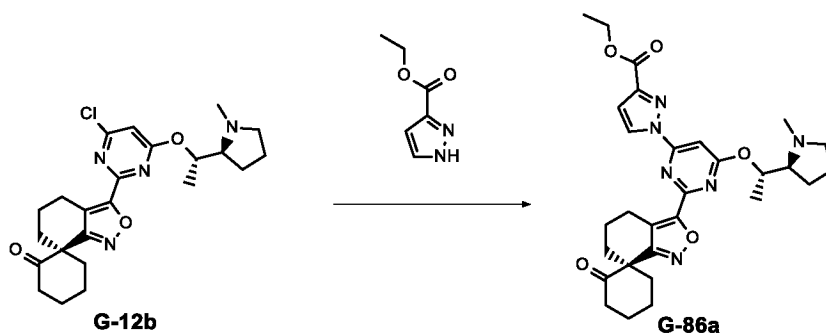
Следующие промежуточные соединения **G-85** (таблица 51) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 51

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-85a		1.48	614	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-85b		1.44	614	A
G-85c		1.43	628	A
G-85d		1.53	649	A
G-85e		1.46	628	A

Экспериментальная методика синтеза G-86a

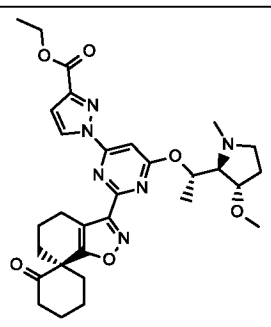
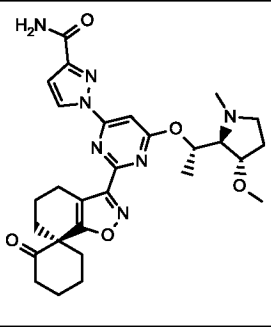
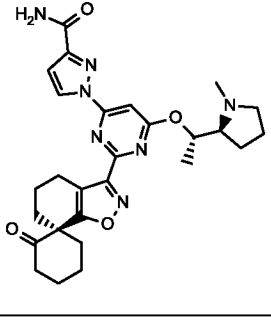


G-12b (2.00 г, 4.23 ммоль, 1 экв.), этил 1H-пиразол-5-карбоксилат (936 мг, 6.34 ммоль, 1.5 экв.) и карбонат цезия (4.59 г, 8.46 ммоль, 2 экв.) растворяют в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 70°C. После полного превращения, добавляют ДХМ, и раствор промывают водой. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-86a**.

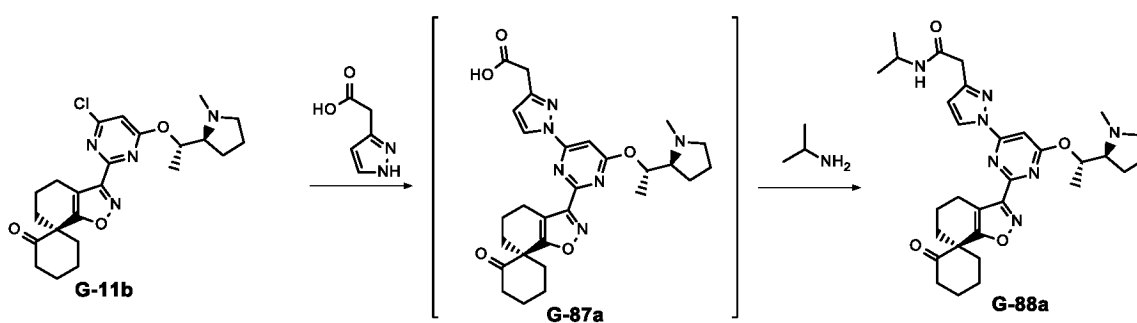
Следующие промежуточные соединения **G-86** (таблица 52) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 52

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-86a		0.96	549	C
G-86b		0.92	579	C

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
G-86c		0.88	579	C
G-86d		0.69	550	C
G-86e		1.34	520	A

Экспериментальная методика синтеза G-88a

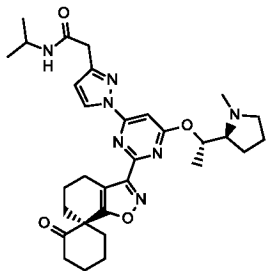
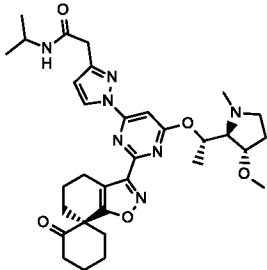
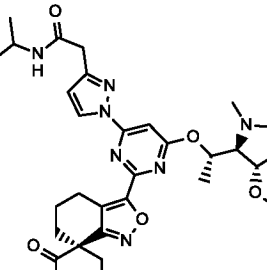


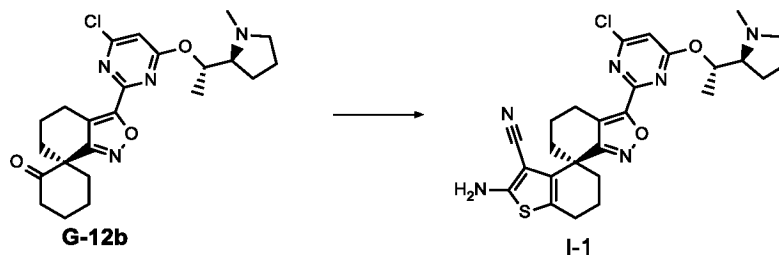
G-11b (4.00 г, 8.99 ммоль, 1 экв.), гидрохлорид 2-(1H-пиразол-3-ил)уксусной кислоты (1.73 г, 10.34 ммоль, 1.15 экв.) и карбонат цезия (8.79 г, 26.97 ммоль, 3 экв.) растворяют в ДМСО (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1.5 ч при 90°C. После полного превращения в целевое промежуточное соединение, реакционную смесь охлаждают до к.т., добавляют изопропиламин (1.55 мл, 17.98 ммоль, 2.0 экв.), 1-метилимидазол (1.43 мл, 17.98

ммоль, 2.0 экв.) и гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (5.15 г, 17.98 ммоль, 2.0 экв.), и смесь перемешивают в течение 15 мин при к.т. После полного превращения, добавляют ДХМ, и раствор промывают водой и соляным раствором. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **G-88a**.

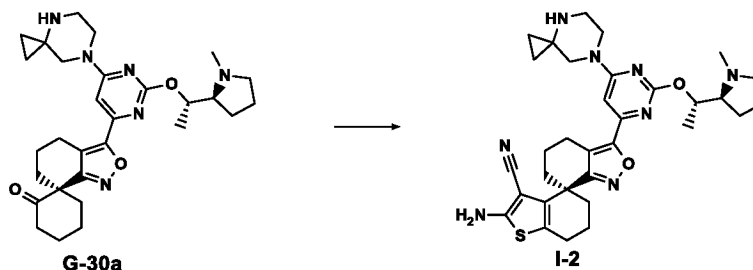
Следующие промежуточные соединения **G-88** (таблица 53) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 53

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
G-88a		0.78	576	C
G-88b		0.76	606	C
G-88c		0.80	606	C

Синтез аминоцианотиофенов I и II**Экспериментальная методика синтеза I-1**

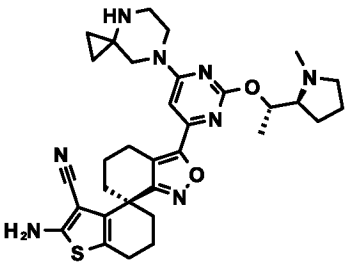
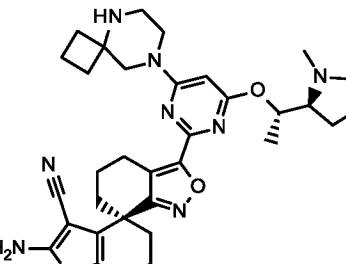
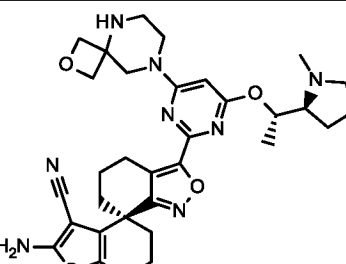
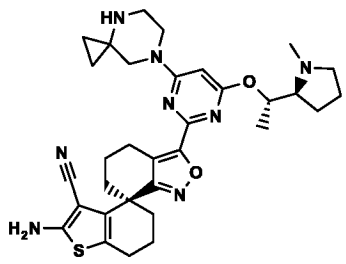
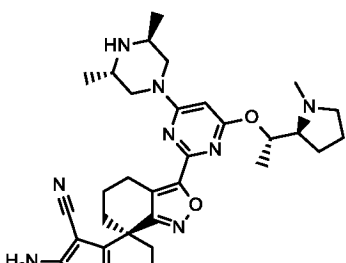
К раствору **G-12b** (76.1 мг, 0.157 ммоль, 1.00 экв.) и молекулярных сит (3 Å) в MeOH (2 мл) в атмосфере аргона добавляют малонитрил (14.5 мг, 0.209 ммоль, 1.33 экв.), серу (10.1 мг, 0.312 ммоль, 2.00 экв.) и β-аланин (19.4 мг, 0.218 ммоль, 1.40 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. После полного превращения, реакционную смесь охлаждают до к.т., фильтруют и экстрагируют с помощью ДХМ и водн. насыщенного раствора NaHCO₃. Органические фазы объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ACN и воде и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **I-1** (метод ВЭЖХ: А, t_{удерж.} = 2.16 мин; [M+H]⁺ = 525).

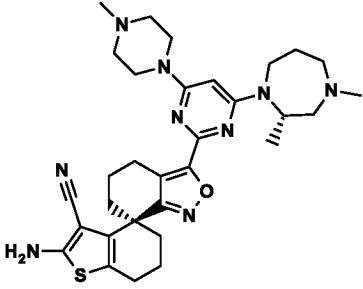
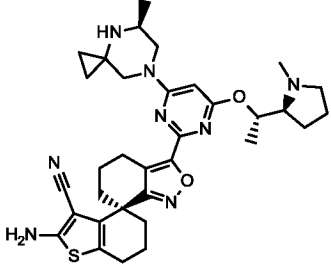
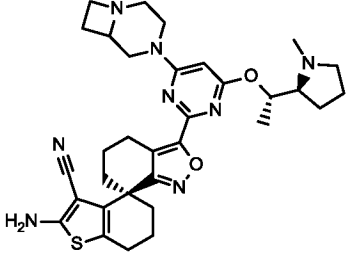
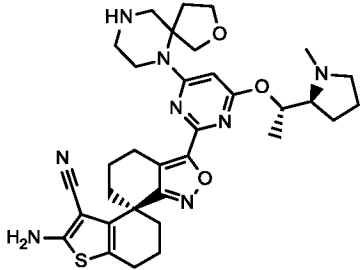
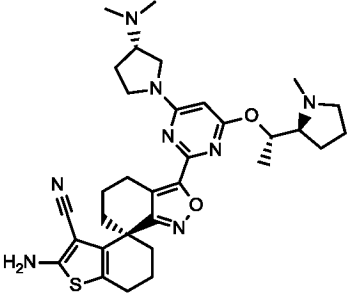
Экспериментальная методика синтеза I-2

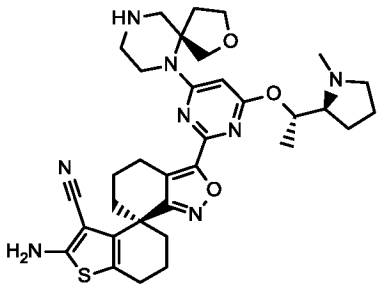
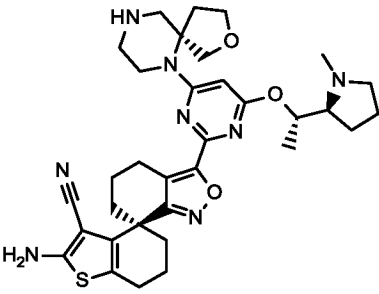
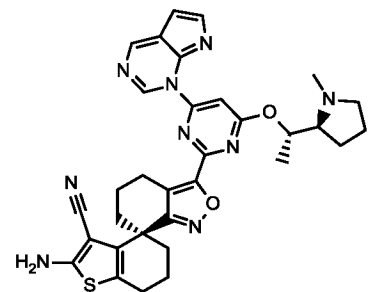
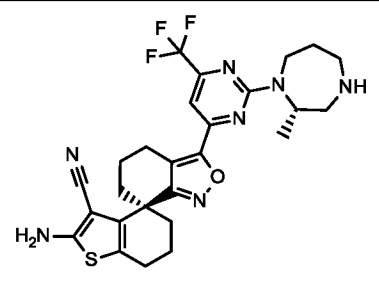
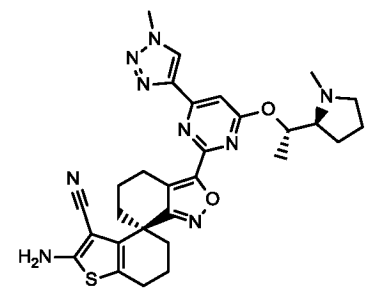
G-30a (80.0 мг, 154 мкмоль, 1.00 экв.), малонитрил (64.2 мг, 953 мкмоль, 6.20 экв.), серу (23.1 мг, 791 мкмоль, 4.70 экв.), β-аланин (60.9 мг, 684 мкмоль, 4.50 экв.) и сульфат магния (23.5 мг, 195 мкмоль, 1.30 экв.) суспендируют в EtOH (2.0 мл) и перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, фильтруют и промывают водн. насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяют и оставшуюся водн. фазу экстрагируют с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические фазы сушат сульфатом магния, упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **I-2**.

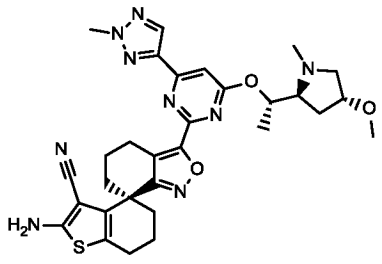
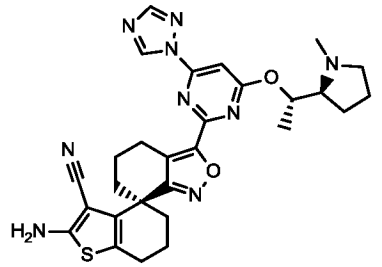
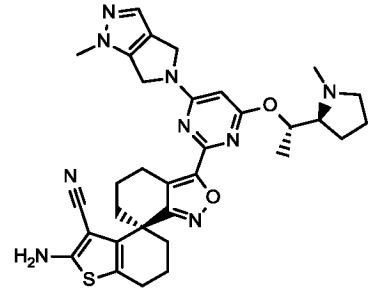
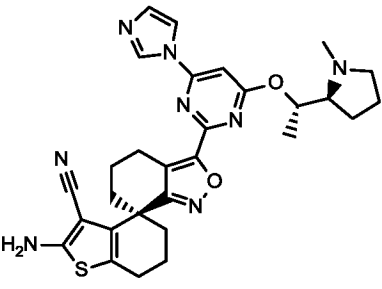
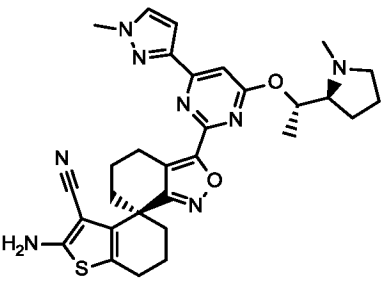
Следующие конечные соединения **I** (таблица 54) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

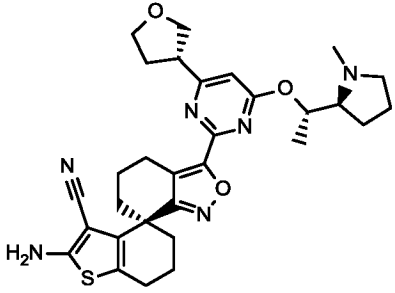
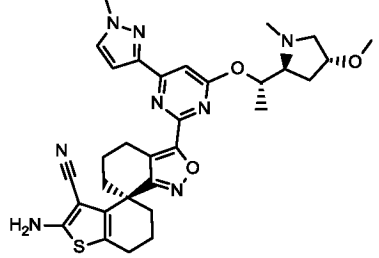
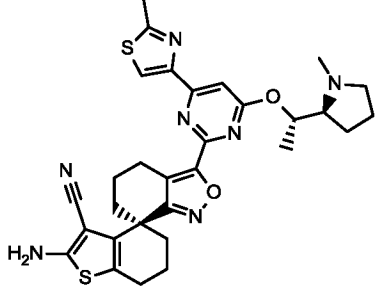
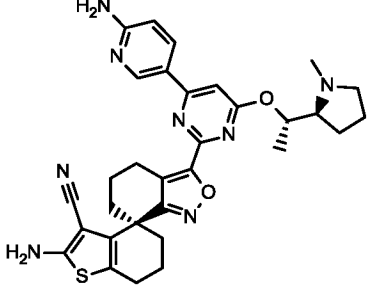
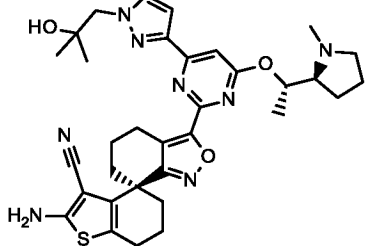
Таблица 54

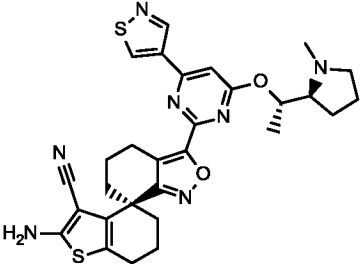
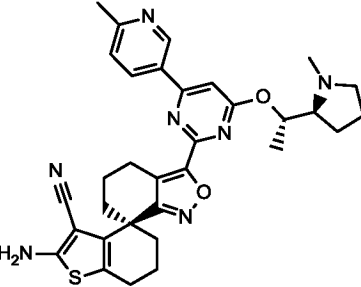
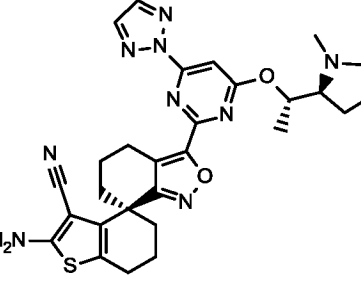
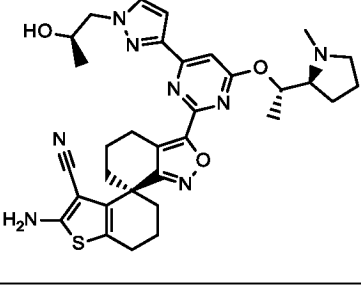
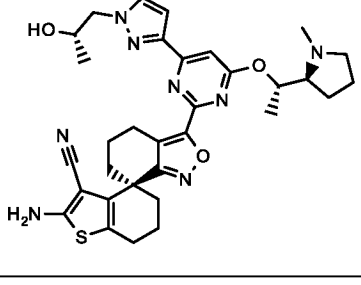
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-2		1.41	601	A
I-3		1.58	615	A
I-4		1.34	617	A
I-5		1.43	601	A
I-6		1.45	603	A

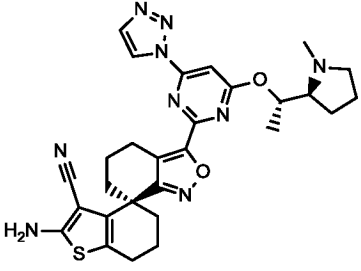
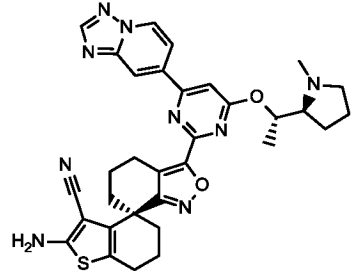
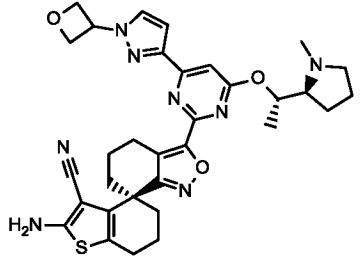
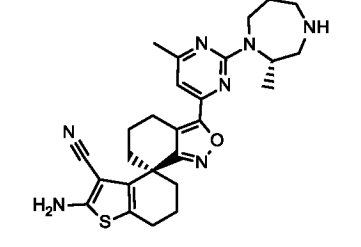
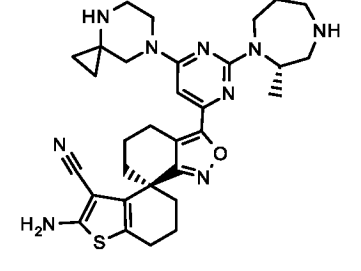
№	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-7		1.42	588	A
I-8		1.51	615	A
I-9		1.43	601	A
I-10		1.40	631	A
I-11		1.64	603	A

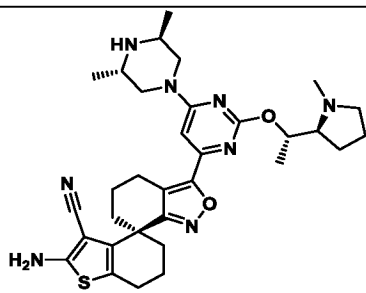
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-12		1.38	631	A
I-13		1.39	631	A
I-14		1.64	608	A
I-15		1.57	544	A
I-16		1.45	572	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-17		1.51	602	A
I-18		1.48	558	A
I-19		1.52	612	A
I-20		1.42	557	A
I-21		1.53	571	A

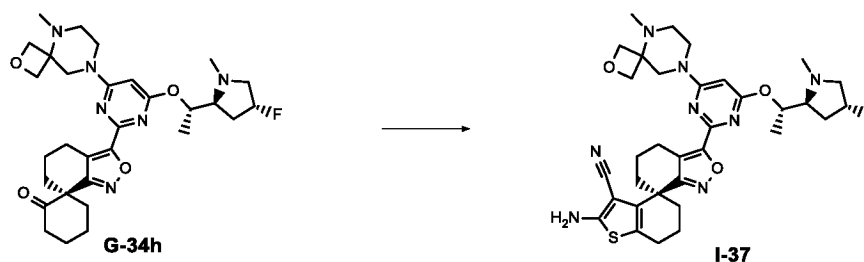
№	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-22		1.51	561	A
I-23		1.47	601	A
I-24		1.68	588	A
I-25		1.42	583	A
I-26		1.51	629	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-27		1.59	574	А
I-28		1.56	582	А
I-29		1.54	558	А
I-30		1.45	615	А
I-31		1.44	615	А

№	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-32		1.51	558	A
I-33		1.46	608	A
I-34		1.51	613	A
I-35		1.42	490	A
I-36		1.42	490	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
I-61		1.46	603	A

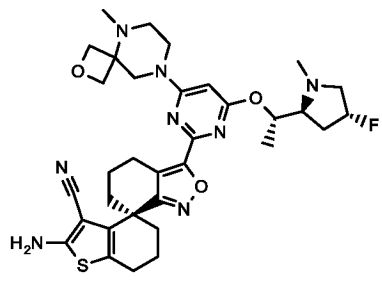
Экспериментальная методика синтеза I-37

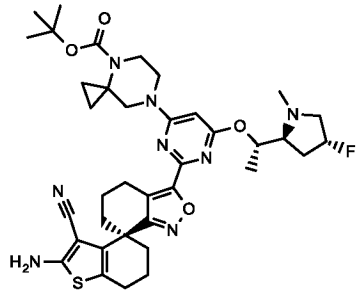
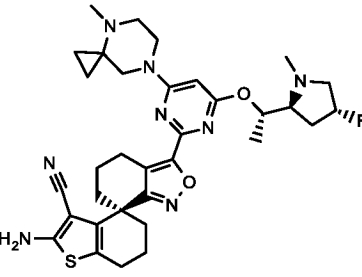
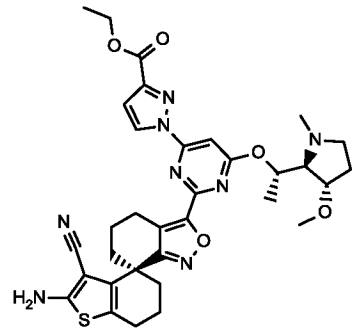
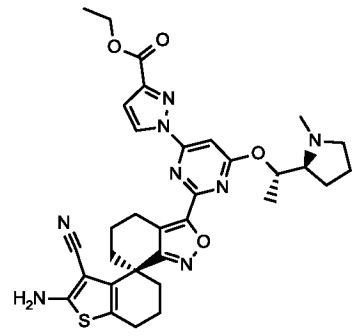
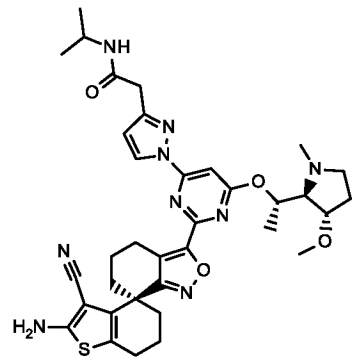


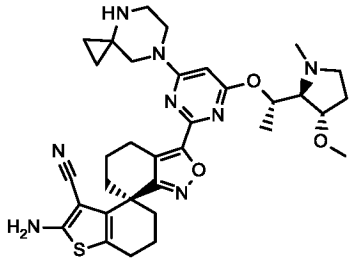
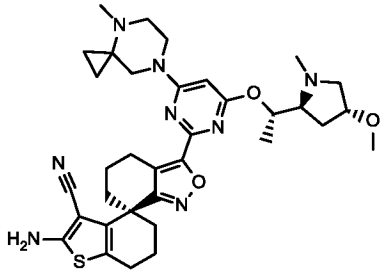
G-34h (91.0 мг, 0.160 ммоль, 1.00 экв.), ацетат аммония (26.3 мг, 0.320 ммоль, 2.00 экв.) и серу (10.3 мг, 0.320 ммоль, 2.00 экв.) суспендируют в EtOH (1.0 мл) и перемешивают при 60°C в течение 15 мин. Добавляют малонитрил (22.3 мг, 0.320 ммоль, 2.00 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 80°C. После полного превращения смесь разбавляют посредством ДМСО, фильтруют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **I-37**.

Следующие конечные соединения **I** (таблица 55) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

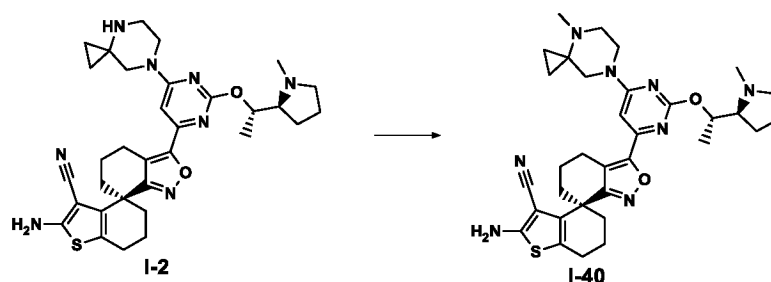
Таблица 55

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
I-37		1.44	649	A

I-38		1.23	719	B
I-39		1.57	633	A
I-46		0.92	659	C
I-47		0.94	629	C
I-48		1.48	686	A

I-49		1.45	631	A
I-50		1.53	645	A

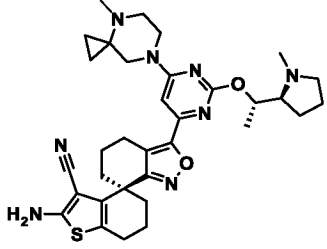
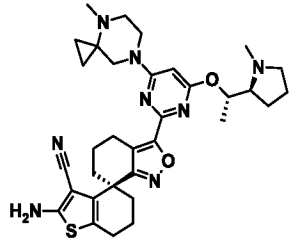
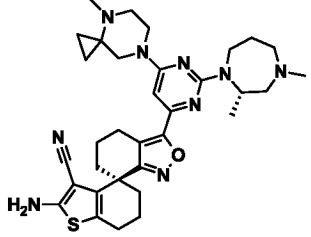
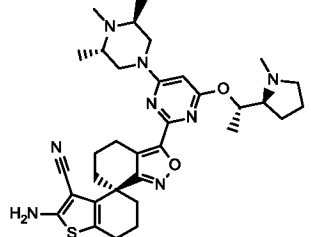
Экспериментальная методика синтеза I-40



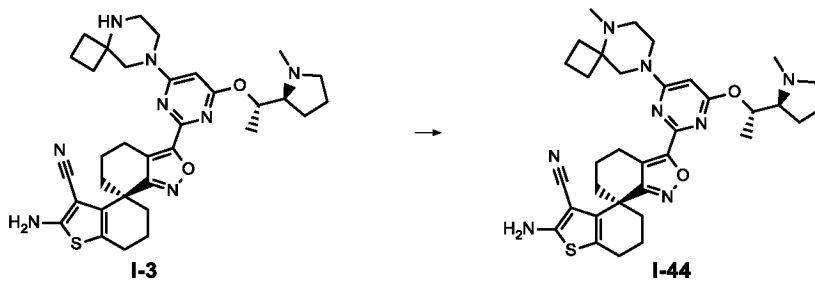
I-2 (52 мг, 87 мкмоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (1.0 мл) и добавляют формальдегид (6.2 мкл, 82 мкмоль, 1.0 экв.). Раствор перемешивают при к.т. в течение 4 ч, затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (23 мг, 0.10 ммоль, 1.2 экв.) и суспензию перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой, разбавляют с помощью ДХМ и промывают водой. Органическую фазу отделяют и оставшуюся водн. фазу экстрагируют с помощью ДХМ (2х). Объединенные органические фазы промывают соляным раствором, сушат сульфатом магния, упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением I-40.

Следующие конечные соединения I (таблица 56) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 56

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-40		1.51	615	A
I-41		1.55	615	A
I-42		1.58	614	A
I-43		1.60	617	A

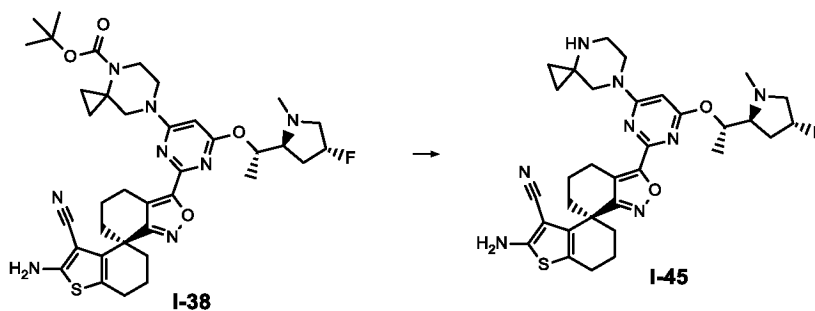
Экспериментальная методика синтеза I-44



- 5 **I-3** (51 мг, 83 мкмоль, 1.0 экв.) растворяют в ТГФ, охлаждают на ледяной/водяной бане в течение 15 мин, затем добавляют NaH (60% в минеральном масле, 6.5 мг, 0.16 ммоль, 2.0 экв.), и смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют метйодид (5.7 мкл, 9.2 мкмоль, 1.1 экв.),

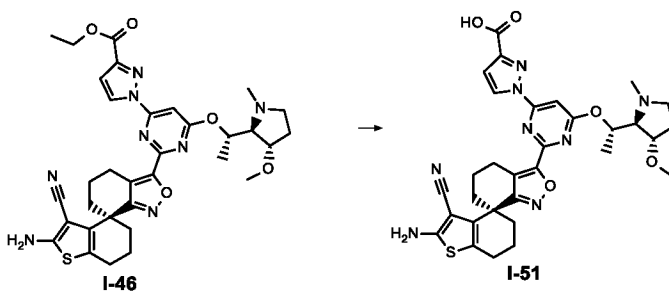
реакционную смесь нагревают до к.т. и перемешивают в течение 18 ч при к.т. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические фазы фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **I-44** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.69$ мин; $[M+H] = 629$).

Экспериментальная методика синтеза **I-45**



I-38 (225 мг, 0.31 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в смеси ДХМ/ТФУ (1:1, 2.0 мл) и реакционную смесь перемешивают при к.т. в течение 3 ч. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **I-45** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.47$ мин; $[M+H] = 619$).

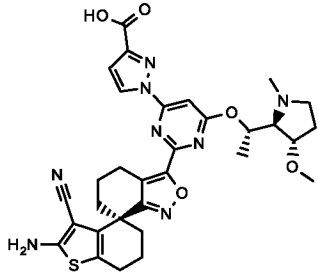
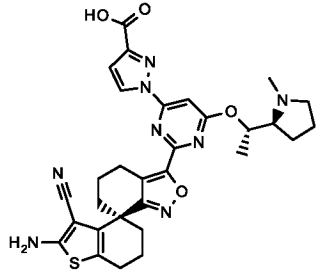
Экспериментальная методика синтеза **I-51**



К суспензии **I-46** (2.73 г, 4.14 ммоль, 1.0 экв.) в этаноле (47 мл) добавляют гидроксид калия (1.91 г, 29.0 ммоль, 7.0 экв.), растворенный в воде (53 мл), и смесь перемешивают в течение 2 ч при к.т. После полного превращения смесь подкисляют до pH6, этанол удаляют при пониженном давлении и полученный в результате осадок собирают, выполняя несколько раз центрифугирование и промывание водой, и сушат при пониженном давлении с получением целевого продукта **I-51**. Сырой продукт используют без дополнительной очистки.

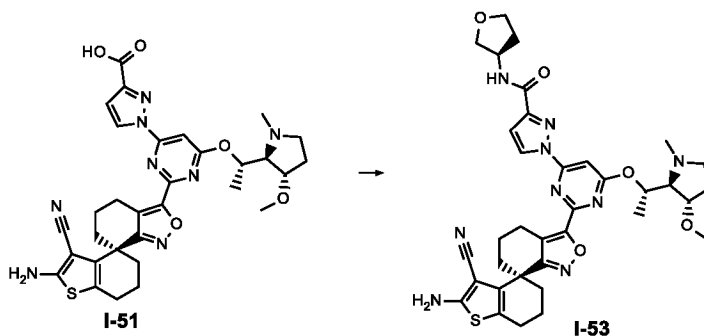
Следующие конечные соединения **I** (таблица 57) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 57

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-51		0.56	631	C
I-52		1.08	601	A

5

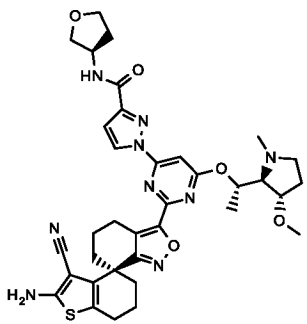
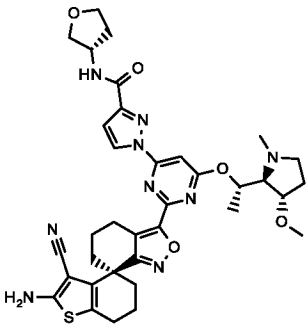
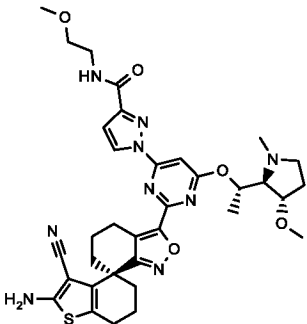
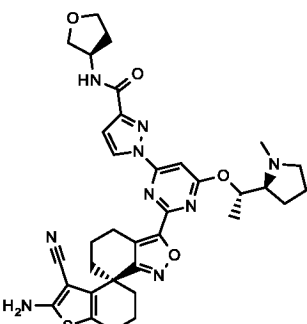
Экспериментальная методика синтеза **I-53**

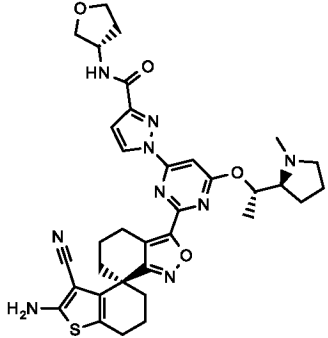
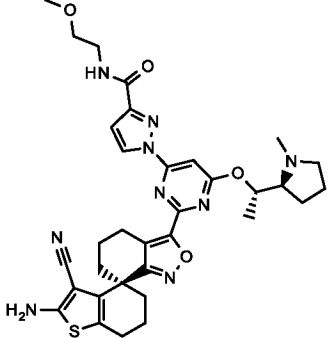
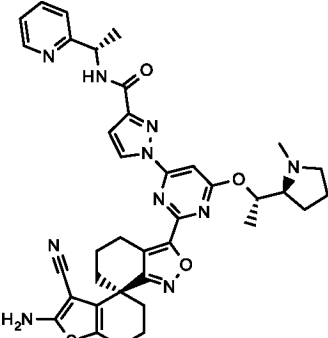
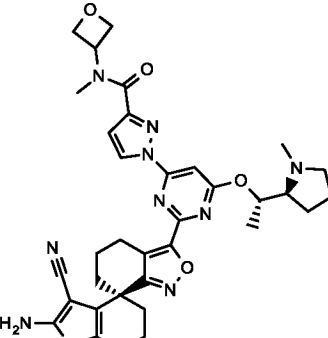


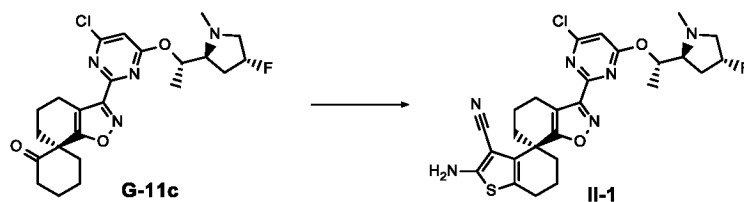
К раствору **I-51** (90.1 мг, 0.14 ммоль, 1.0 экв.) в ДМСО (0.7 мл) добавляют гидрохлорид (*R*)-тетрагидрофуран-3-амина (21.9 мг, 0.17 ммоль, 1.2 экв.), 1-метилимидазол (45.6 мкл, 0.57 ммоль, 4.0 экв.) и гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (57.3 мг, 0.20 ммоль, 1.4 экв.), и смесь перемешивают в течение 1 ч при к.т. После полного превращения, смесь разбавляют посредством АСН и продукт выделяют с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **I-53**.

Следующие конечные соединения **I** (таблица 58) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 58

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-53		1.46	700	A
I-54		1.45	700	A
I-55		1.47	688	A
I-56		1.50	670	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
I-57		1.50	670	A
I-58		1.51	658	A
I-59		1.59	705	A
I-60		1.48	670	A

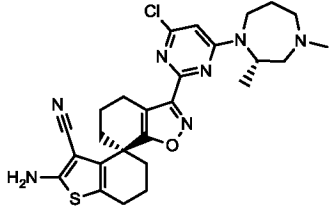
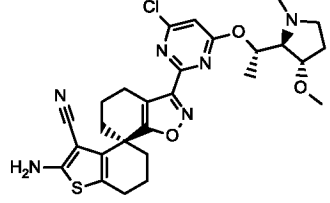
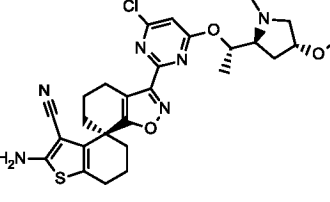
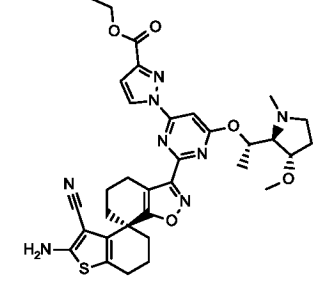
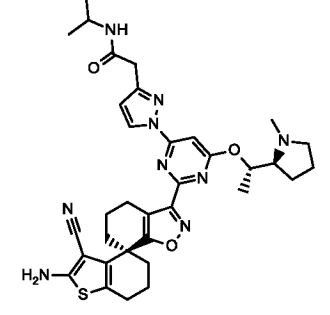
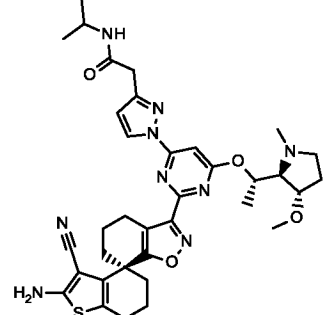
Экспериментальная методика синтеза II-1

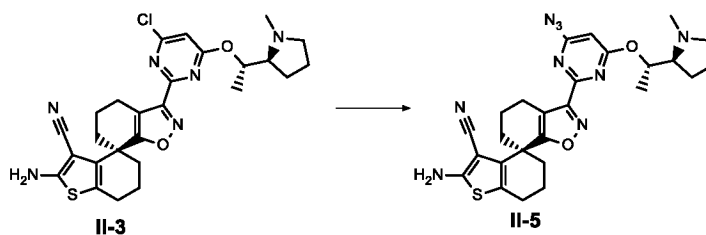
G-11c (1.20 г, 2.59 ммоль, 1.00 экв.), ацетат аммония (319 мг, 4.15 ммоль, 1.60 экв.) и серу (133 мг, 4.15 ммоль, 1.60 экв.) растворяют в EtOH (12 мл) и перемешивают при 60°C в течение 15 мин. Медленно по каплям (8 мл/ч) добавляют малонитрил в виде раствора в EtOH (3.77 мл, 4.28 ммоль, 1.65 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 80°C. После полного превращения реакцию концентрируют и очищают с помощью НФ-хроматографии. Содержащие продукт фракции концентрируют и экстрагируют с помощью ДХМ и насыщенного раствора NaHCO₃. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с получением **II-1**.

Следующие конечные соединения **II** (таблица 59) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

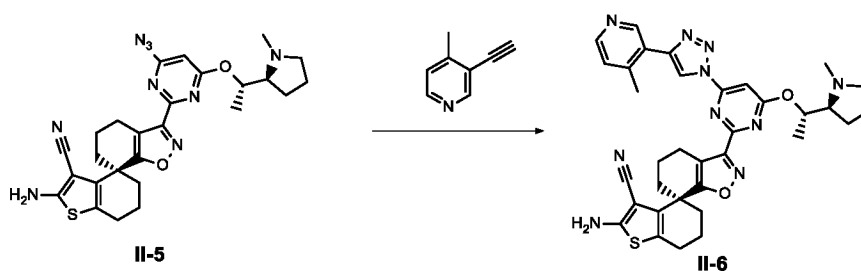
15 Таблица 59

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-1		1.59	543	A
II-2		1.55	543	A
II-3		0.83	525	E

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-4		0.89	525	E
II-179		1.11	556	B
II-180		1.54	556	A
II-181		0.91	659	C
II-182		1.50	656	A
II-183		1.46	686	A

Экспериментальная методика синтеза II-5

5 **II-3** (100 мг, 0.152 ммоль, 1.00 экв.) растворяют в ДМФА (1 мл), добавляют азид натрия (17.8 мг 0.274 ммоль, 1.80 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 50°C. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью смеси ДХМ/вода. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении с обеспечением **II-5** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.63$ мин; $[M+H]^+ = 532$).

Экспериментальная методика синтеза II-6

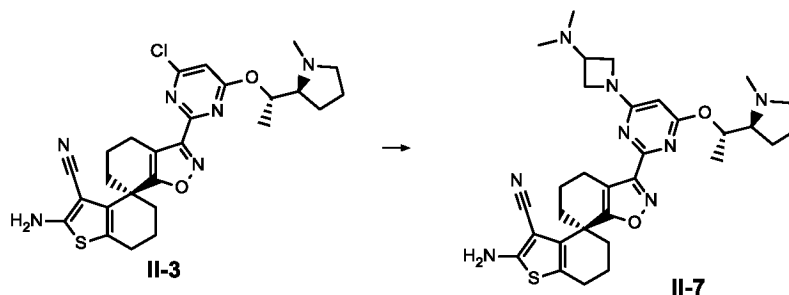
10

II-5 (40 мг, 0.068 ммоль, 1.0 экв.), 3-этинил-4-метилпиридин (10 мг, 0.088 ммоль, 1.3 экв.) и йодид меди(I) (2.6 мг, 0.01 ммоль, 0.20 экв.) растворяют в ДХМ (500 мкл) и добавляют DIPEA (24 мкл, 0.14 ммоль, 2.0 экв.). Коричневый раствор перемешивают при к.т. Через 30 мин добавляют дополнительное количество 3-этинил-4-метилпиридина (10 мг, 0.088 ммоль, 1.3 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при к.т. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью ДХМ и раствора хлорида аммония, сушат, фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого конечного продукта **II-6** (метод ВЭЖХ: А, $t_{\text{удерж.}} = 1.56$ мин; $[M+H]^+ = 649$).

15

20

Экспериментальная методика синтеза II-7

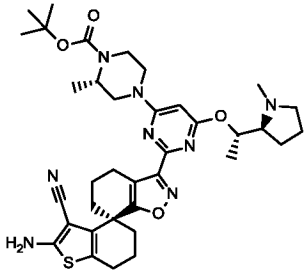
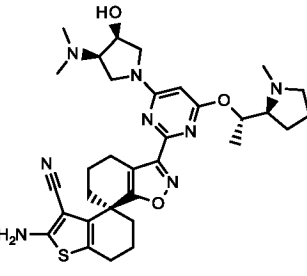
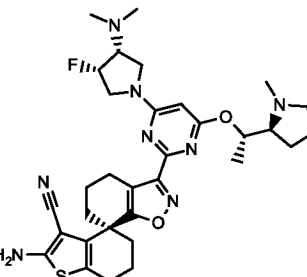
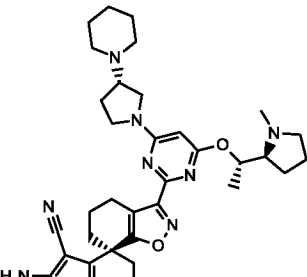
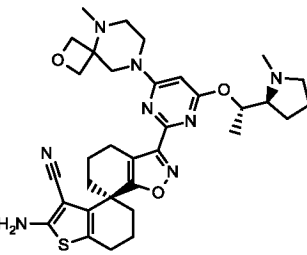


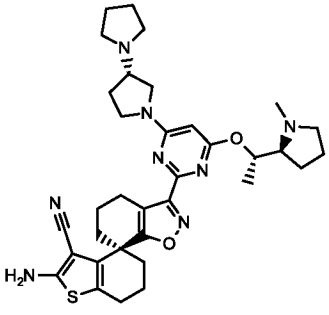
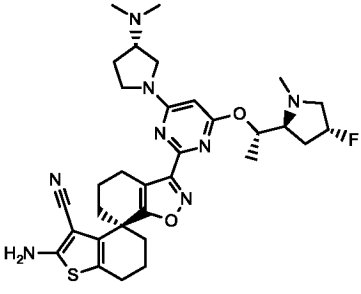
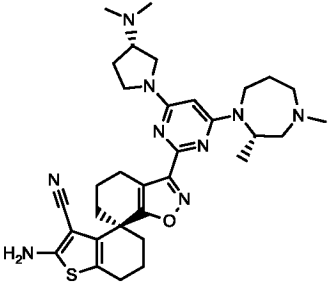
II-3 (100 мг, 0.190 ммоль, 1.00 экв.) суспендируют в EtOH (700 мкл). Добавляют DIPEA (116 мкл, 0.667 ммоль, 3.00 экв.) и дигидрохлорид N,N-диметилазетидин-3-амина (41.6 мг, 0.229 ммоль, 1.20 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 80°C. После полного превращения реакционную смесь фильтруют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого конечного продукта **II-7**.

Следующие конечные соединения **II** (таблица 60) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

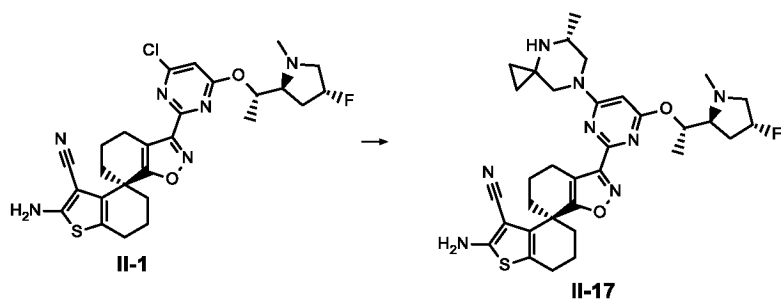
Таблица 60

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-7		1.50	589	A
II-8		1.33	619	A

II-9		1.75	689	A
II-10		1.49	619	A
II-11		1.48	621	A
II-12		1.66	643	A
II-13		1.40	631	A

II-14		1.63	629	A
II-15		1.52	621	A
II-16		1.43	602	A

Экспериментальная методика синтеза II-17

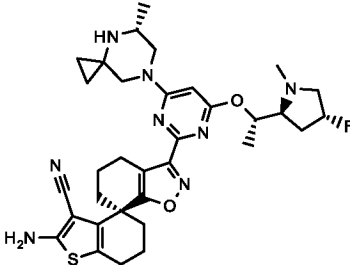
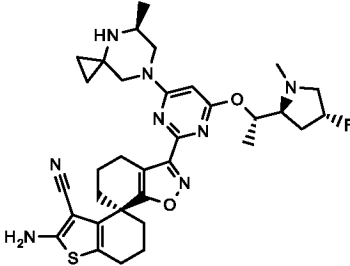
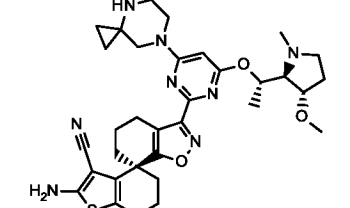
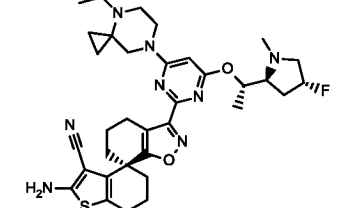
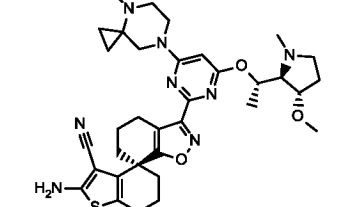
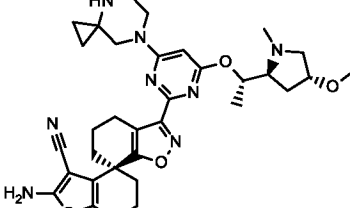


II-1 (0.10 г, 0.18 ммоль, 1.0 экв.) суспендируют в ДМСО (0.50 мл).

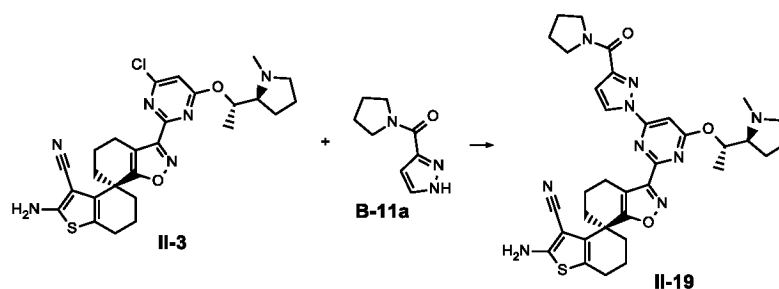
5 Добавляют DIPEA (0.11 мл, 0.57 ммоль, 3.1 экв.) и дигидрохлорид (R)-5-метил-4,7-дiazаспиро[2.5]октана (42 мг, 0.20 ммоль, 1.1 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 80°C. После полного превращения реакционную смесь очищают с помощью ОФ-хроматографии.

10 Следующие конечные соединения **II** (таблица 61) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 61

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-17		1.50	633	A
II-18		1.50	633	A
II-184		1.43	631	A
II-185		1.63	647	A
II-186		1.54	645	A
II-187		1.41	631	A

Экспериментальная методика синтеза II-19

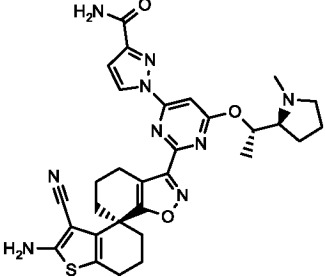
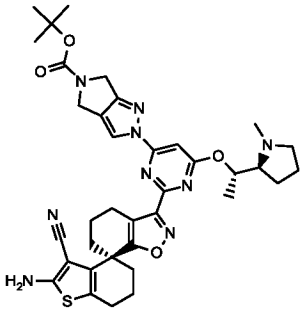
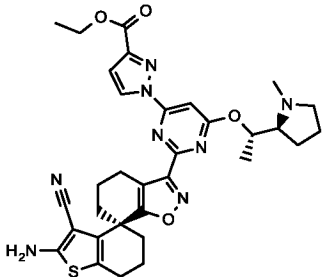
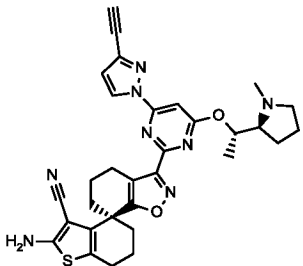
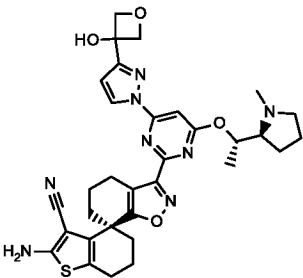


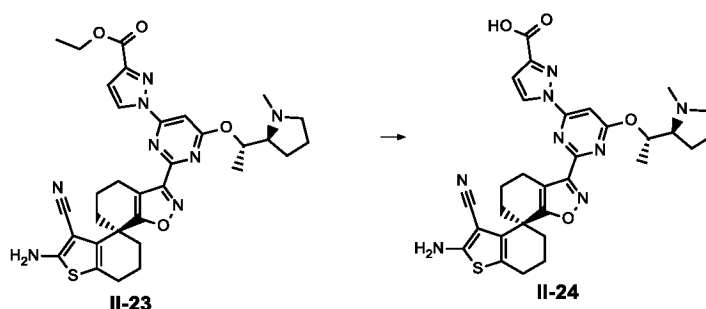
II-3 (80 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.) и **B-11a** (50.3 мг, 0.31 ммоль, 2.0 экв.) растворяют в ТГФ (1.0 мл), добавляют карбонат цезия (123 мг, 0.38 ммоль, 2.5 экв.), и смесь перемешивают в течение 3 ч при 65°C. После полного превращения добавляют насыщенный раствор NaHCO₃, и продукт экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого конечного продукта **II-19**.

10 Следующие конечные соединения **II** (таблица 62) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 62

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-19		1.58	654	A
II-20		1.46	614	A

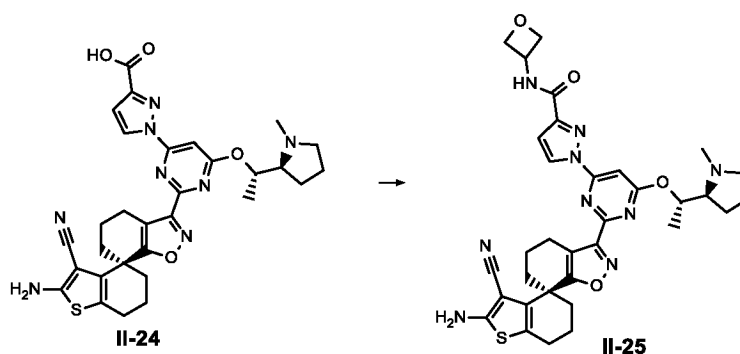
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-21		1.39	600	A
II-22		1.77	698	A
II-23		1.66	629	A
II-188		0.92	581	C
II-189		1.42	629	A

Экспериментальная методика синтеза II-24

- К раствору **II-23** (100 мг, 0.159 ммоль, 1.0 экв.) в 1-пропанол (1 мл) добавляют гидроксид натрия (4 М в воде, 99.4 мкл, 0.40 ммоль, 2.5 экв.), и смесь перемешивают в течение 30 мин при к.т. После полного превращения, добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 , смесь промывают посредством ДХМ, затем водную фазу подкисляют HCl и экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют, и сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **II-24**.
- 10 Следующие конечные соединения **II** (таблица 63) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 63

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
II-24		1.11	601	A
II-190		0.56	631	C

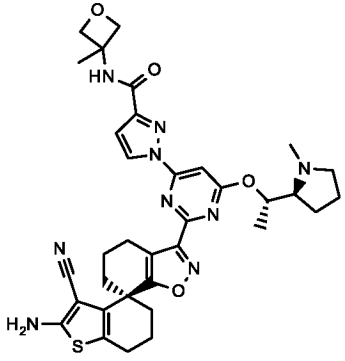
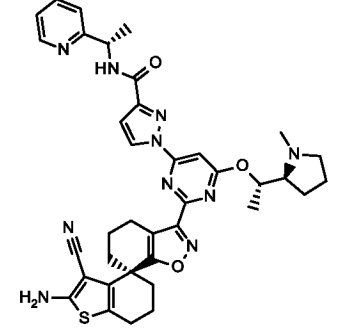
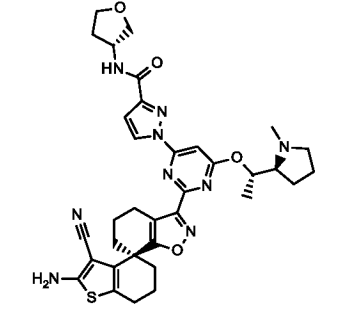
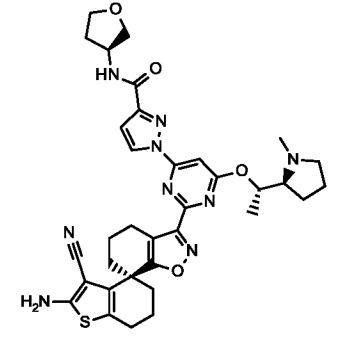
Экспериментальная методика синтеза II-25

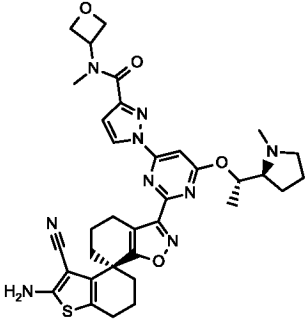
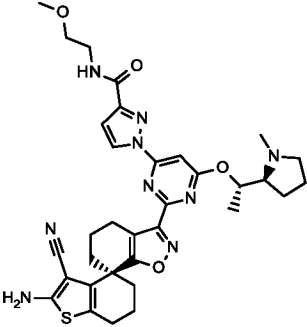
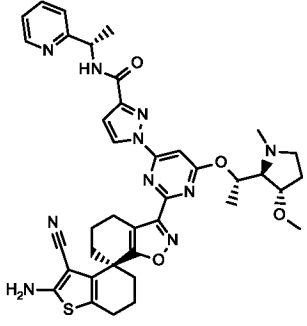
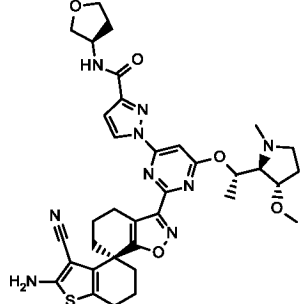
К раствору **II-24** (40 мг, 0.067 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (0.4 мл) добавляют гидрохлорид оксетан-3-амина (15 мг, 0.133 ммоль, 2.0 экв.), DIPEA (22.3 мкл, 0.166 ммоль, 2.5 экв.) и 1-пропанфосфоновый ангидрид (29.7 мкл, 1.00 ммоль, 1.5 экв.), и смесь перемешивают в течение 3 ч при к.т. После полного превращения добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагируют с помощью ДХМ. Органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют, и сырой продукт очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **II-25**.

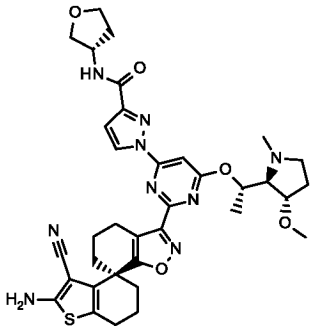
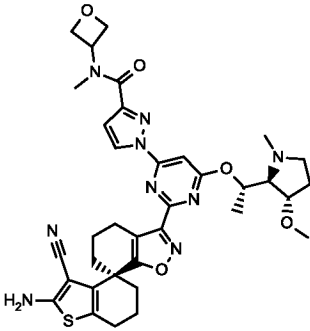
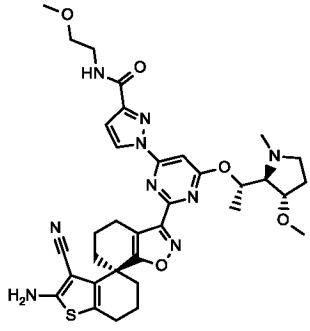
Следующие конечные соединения **II** (таблица 64) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 64

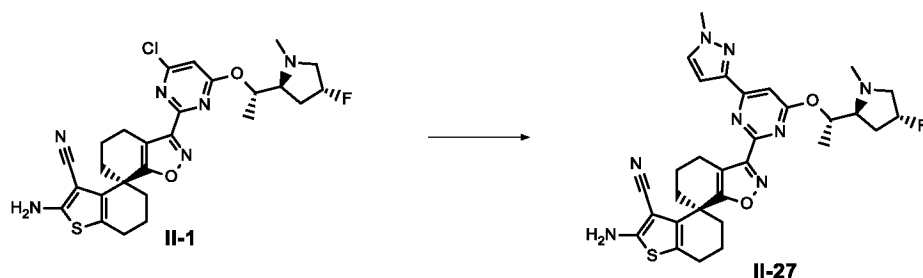
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	метод ВЭЖХ
II-25		1.44	656	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-26		1.49	670	А
II-191		1.57	705	А
II-192		1.48	670	А
II-193		1.47	670	А

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-194		1.46	670	А
II-195		1.50	658	А
II-196		1.53	735	А
II-197		1.44	700	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-198		1.44	700	A
II-199		1.43	700	A
II-200		1.46	688	A

Экспериментальная методика синтеза II-27

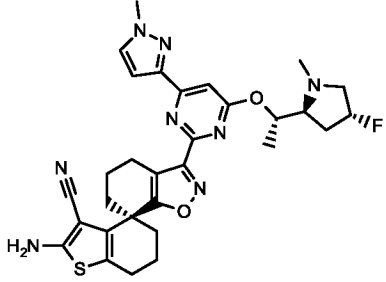
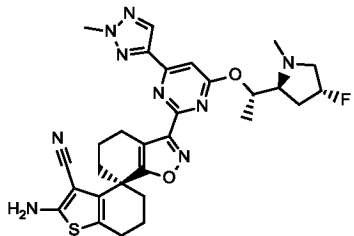
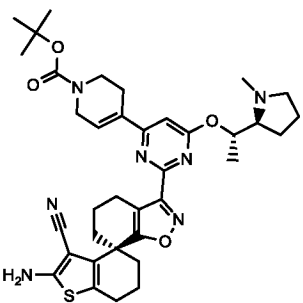


II-1 (70 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в диоксане (1 мл), добавляют карбонат цезия (2 М, 131 мкл, 0.26 ммоль, 2.5 экв.), и полученную в результате суспензию перемешивают в течение 10 мин при 80°C. Добавляют 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (32.7 мг, 0.16 ммоль, 1.5 экв.) и XPhos-Pd-G3 (9.34 мг, 0.01 ммоль, 0.1 экв.). Реакционную смесь

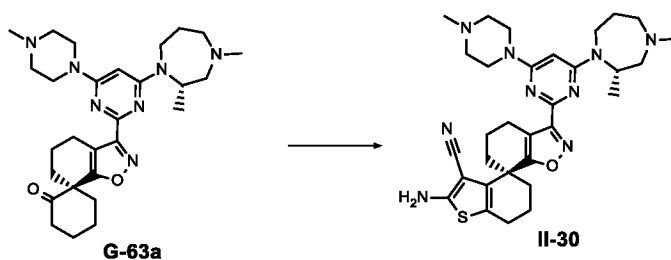
перемешивают в атмосфере аргона в течение 10 мин, после чего реакционную смесь нагревают в течение 18 ч при 80°C. После полного превращения, реакционную смесь экстрагируют с помощью NaHCO₃ и ДХМ. Органическую фазу концентрируют при пониженном давлении, растворяют в ДМСО и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **II-27**.

Следующие конечные соединения **II** (таблица 65) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 65

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-27		1.51	589	A
II-28		1.52	590	A
II-29		1.79	672	A

Экспериментальная методика синтеза II-30

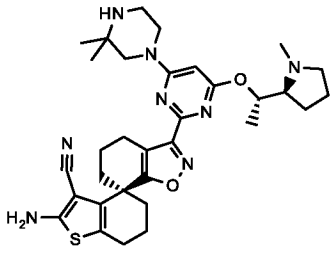
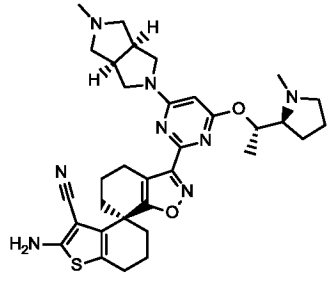
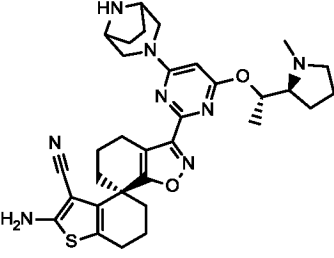
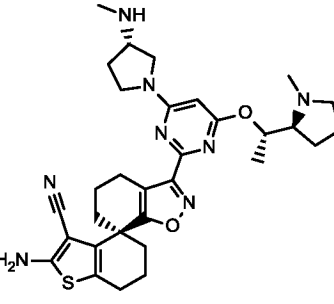
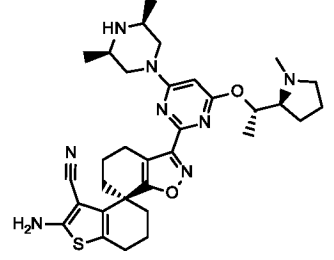


К раствору **G-63a** (94.0 мг, 0.18 ммоль, 1.0 экв.) и молекулярных сит (3 Å) в безводном EtOH (2 мл) в атмосфере аргона добавляют малонитрил (64.4 мг, 0.97 ммоль, 5.0 экв.), серу (23.8 мг, 0.74 ммоль, 4.0 экв.) и β-аланин (69.5 мг, 0.78 ммоль, 4.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. После полного превращения, смесь охлаждают до к.т., фильтруют и экстрагируют с помощью ДХМ и водн. насыщ. раствора NaHCO₃. Органические фазы объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ACN и воде, и очищают с помощью основной ОФ-хроматографии с получением целевого продукта **II-30**.

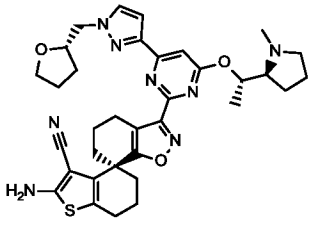
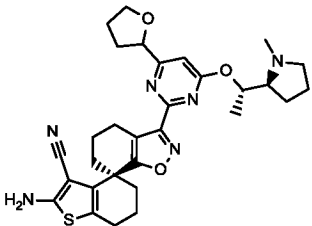
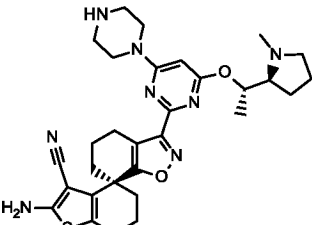
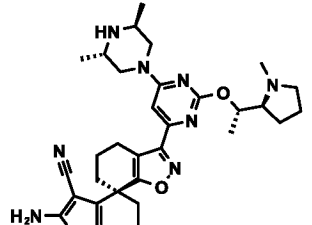
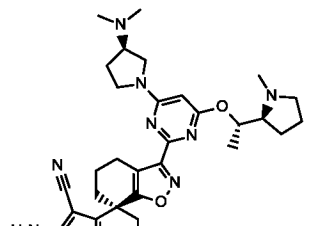
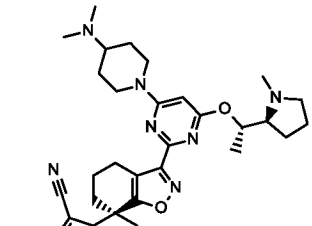
Следующие конечные соединения **II** (таблица 66) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии. В случае **II-87**, в ходе реакции с использованием **G-48r** в качестве исходного вещества, наблюдается снятие Вос-защиты.

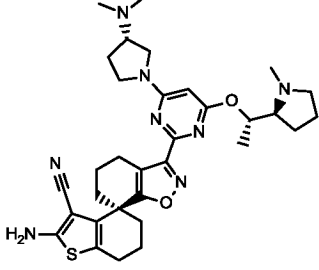
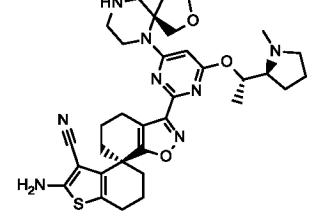
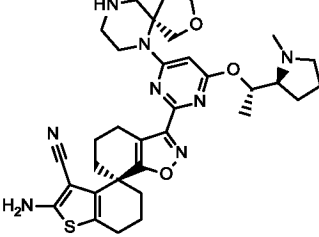
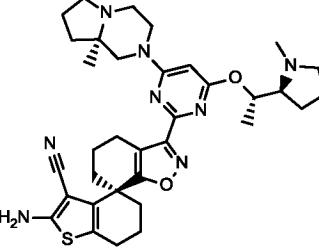
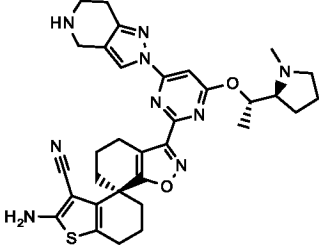
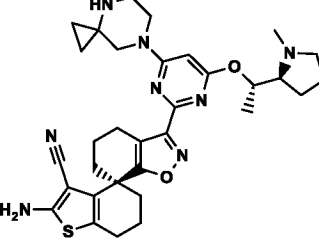
Таблица 66

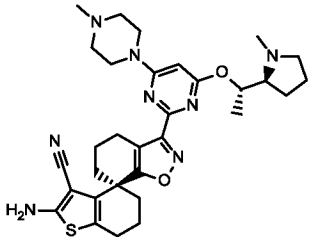
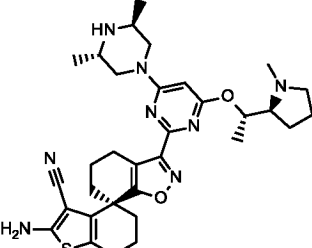
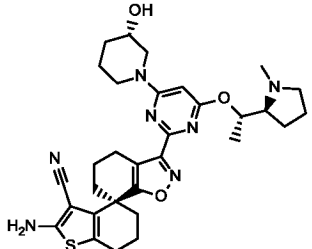
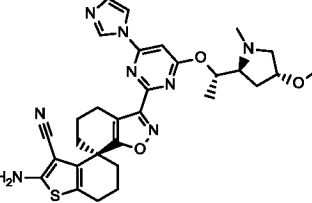
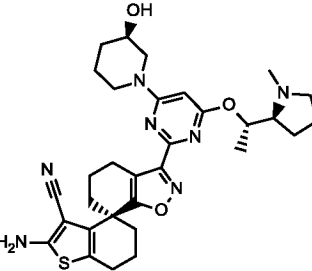
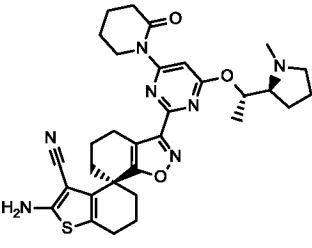
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-30		1.39	588	A
II-31		1.33	617	A

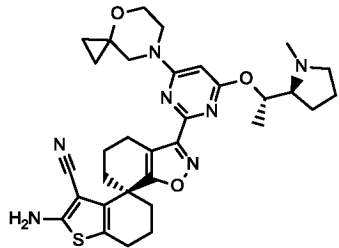
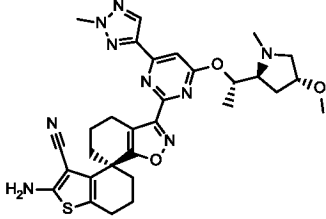
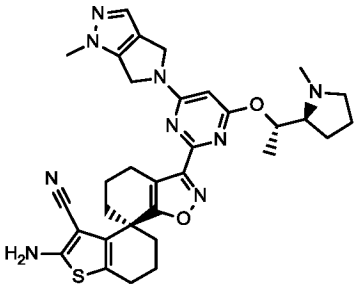
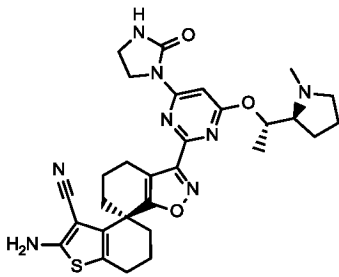
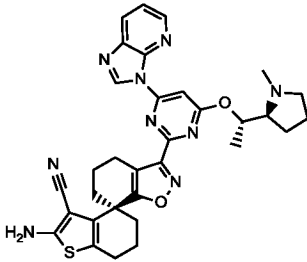
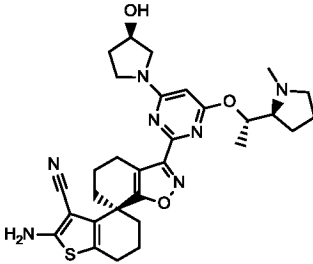
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-32		1.48	603	A
II-33		1.59	615	A
II-34		1.42	601	A
II-35		1.49	589	A
II-36		1.44	603	A

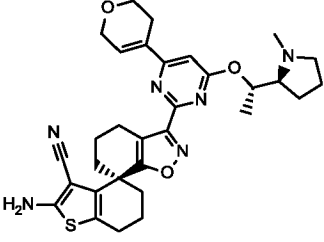
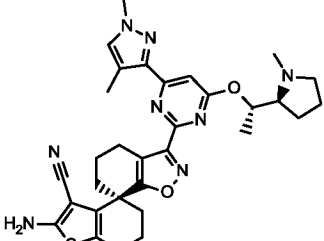
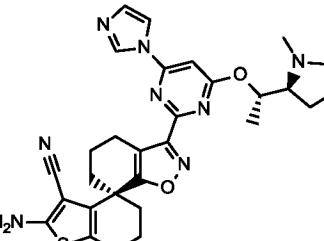
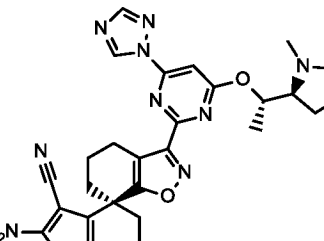
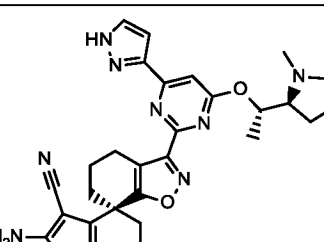
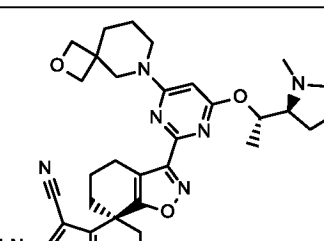
№	структура	т _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-37		1.46	574	A
II-38		1.52	574	A
II-39		1.49	645	A
II-40		1.48	615	A
II-41		1.57	629	A
II-42		1.57	641	A

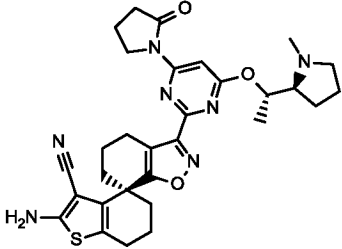
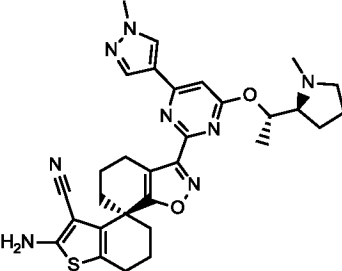
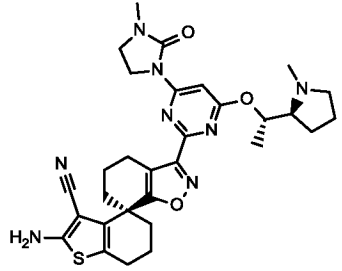
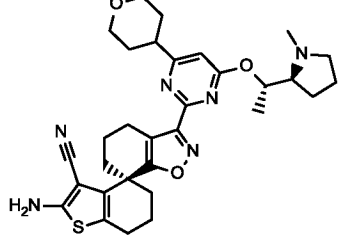
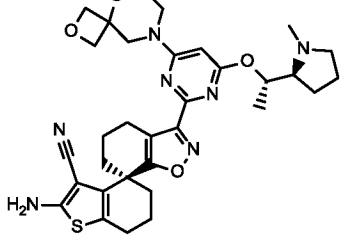
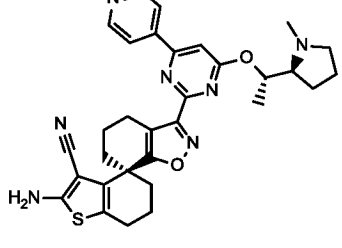
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-43		1.57	641	A
II-44		1.58	561	A
II-45		1.51	575	A
II-46		1.43	603	A
II-47		1.55	603.0	A
II-48		1.57	617	A

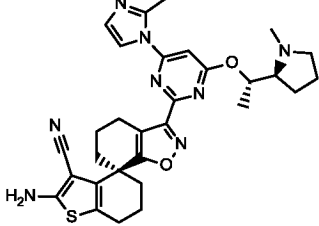
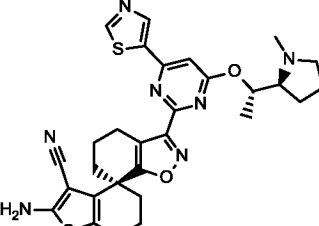
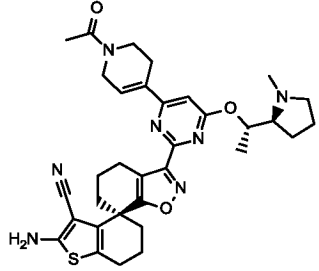
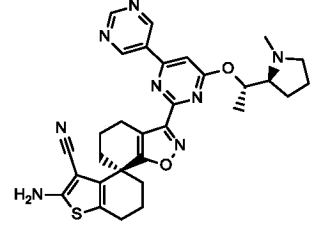
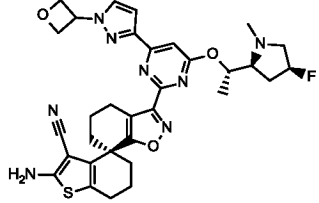
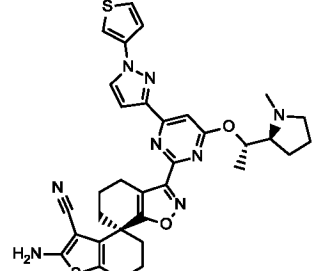
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-49		1.56	603	A
II-50		1.36	631.0	A
II-51		1.33	631.0	A
II-52		1.71	629.0	A
II-53		1.45	612	A
II-54		1.40	601	A

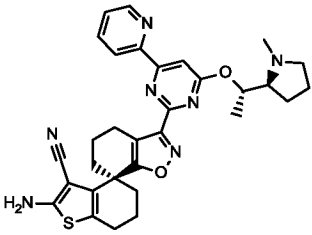
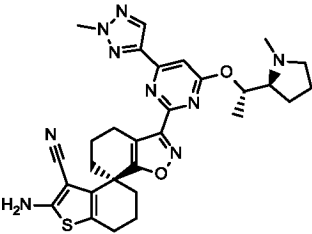
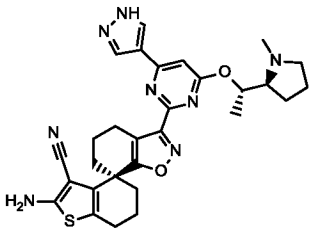
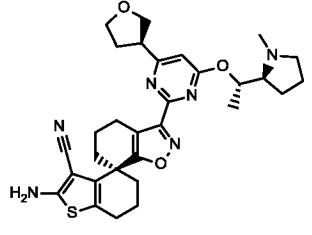
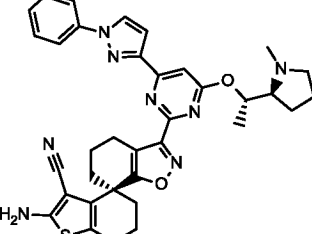
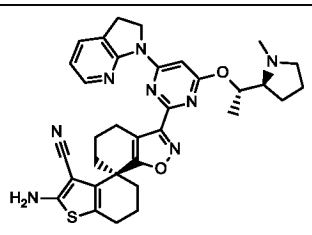
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-55		1.44	589.0	A
II-56		1.47	603.0	A
II-57		1.41	590	A
II-58		1.36	587	A
II-59		1.42	590	A
II-60		1.54	620	A

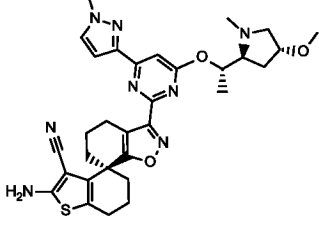
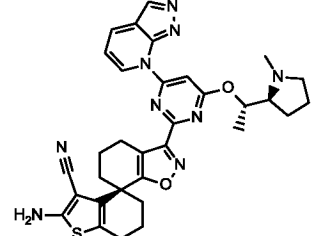
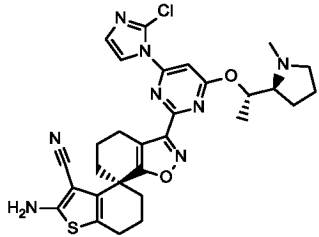
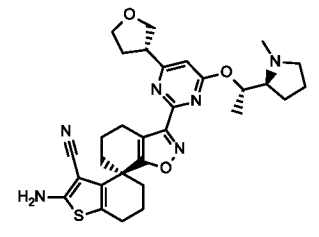
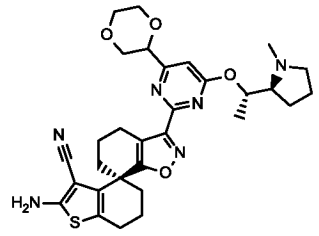
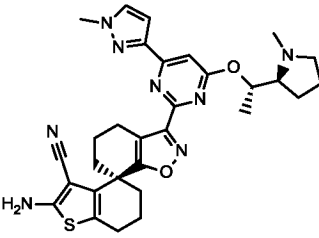
№	структура	т _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-61		1.60	602	A
II-62		1.49	602	A
II-63		1.54	612	A
II-64		1.38	575	A
II-65		1.59	608	A
II-66		1.37	576	A

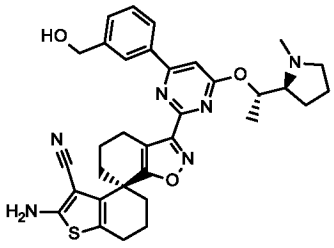
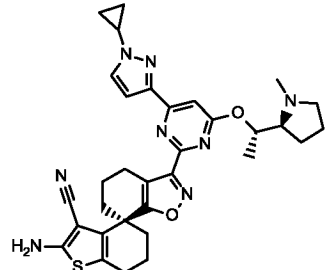
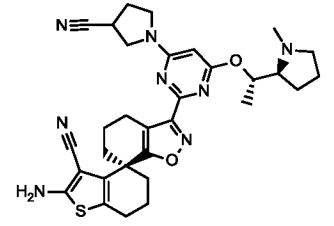
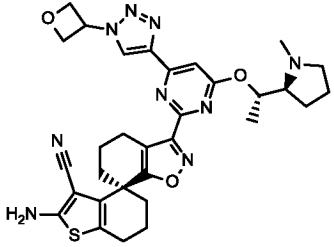
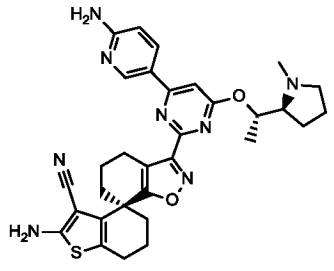
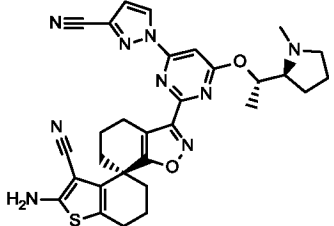
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-67		1.54	573	A
II-68		1.58	585	A
II-69		1.4	557	A
II-70		1.46	558	A
II-71		1.43	557	A
II-72		1.51	616	A

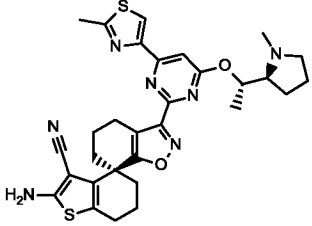
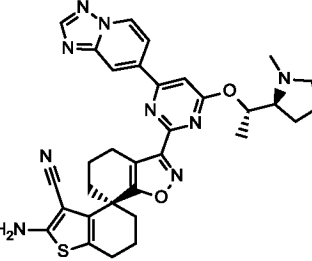
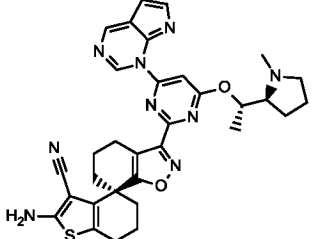
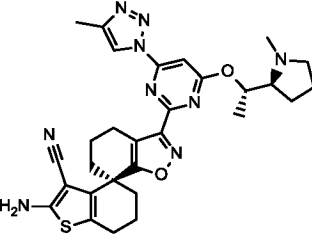
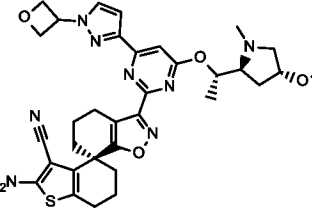
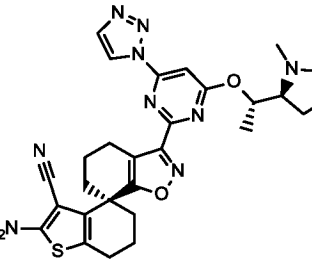
№	структура	т _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-73		1.52	574	A
II-74		1.47	571	A
II-75		1.48	589	A
II-76		1.53	575	A
II-77		1.44	618	A
II-78		1.47	568	A

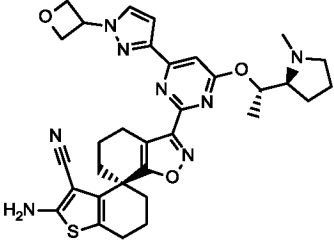
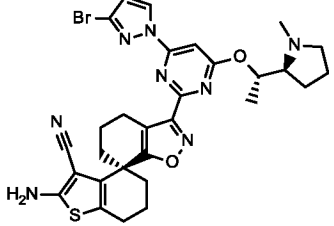
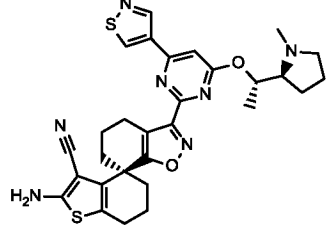
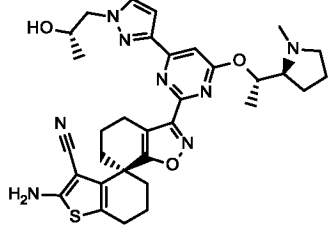
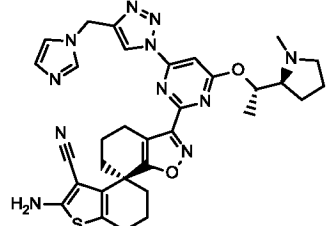
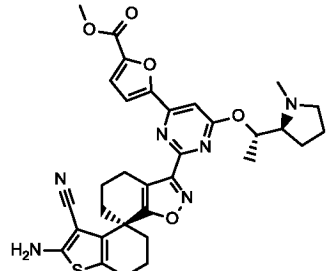
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-79		1.73	571	A
II-80		1.49	574	A
II-81		1.41	614	A
II-82		1.42	569	A
II-83		1.44	631	A
II-84		1.73	639	A

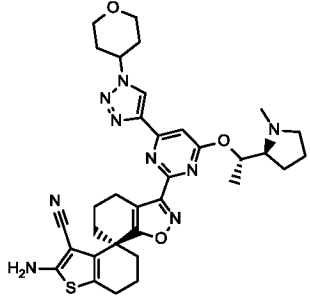
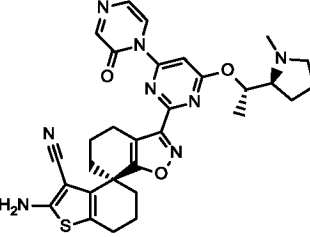
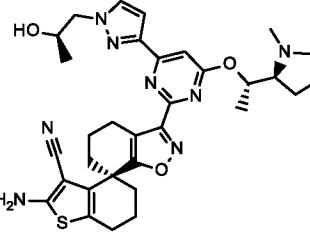
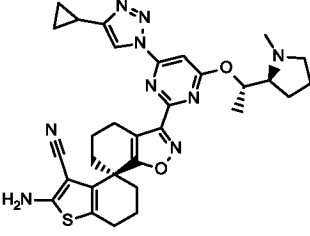
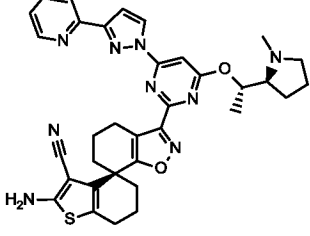
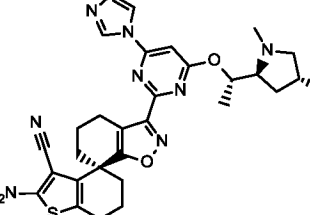
№	структура	тудерж. [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-85		1.59	568	A
II-86		1.55	572	A
II-87		1.36	557	A
II-88		2.41	561	A
II-89		1.80	633	A
II-90		1.77	609	A

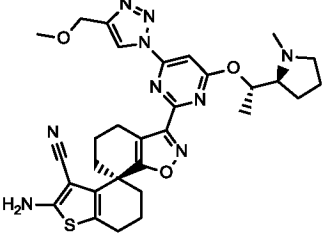
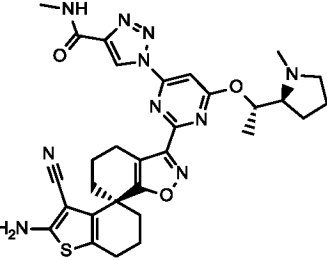
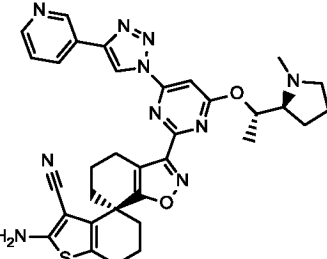
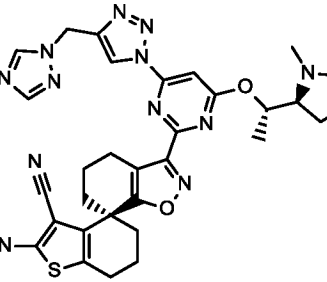
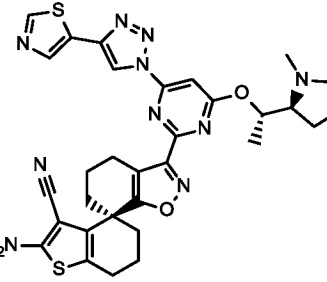
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-91		1.45	601	A
II-92		1.59	608	A
II-93		1.52	591	A
II-94		1.50	561	A
II-95		1.52	577	A
II-96		1.49	571	A

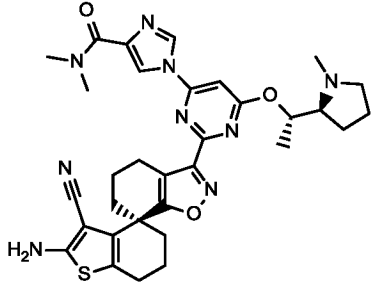
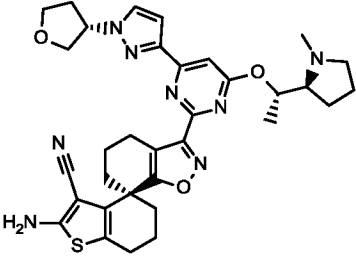
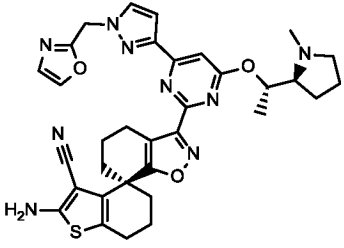
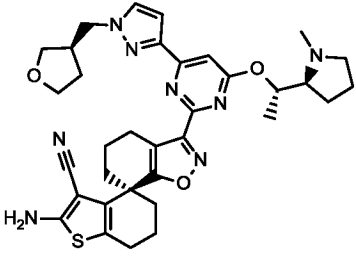
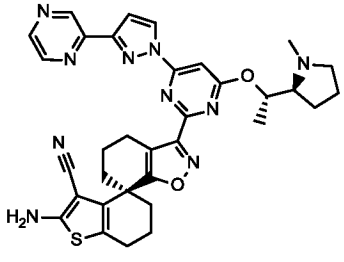
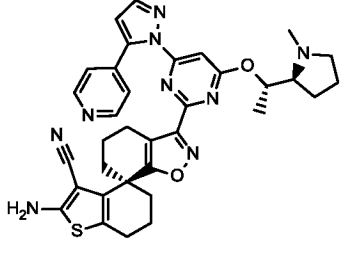
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-97		1.52	597	A
II-98		1.61	597	A
II-99		1.47	585	A
II-100		1.49	614	A
II-101		1.39	583	A
II-102		1.63	582	A

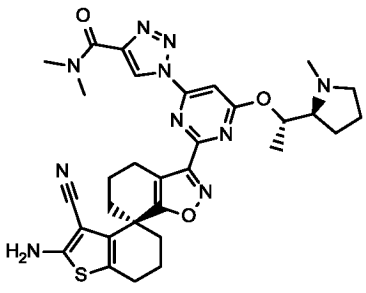
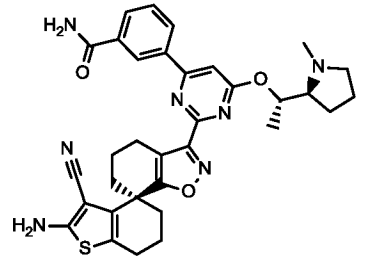
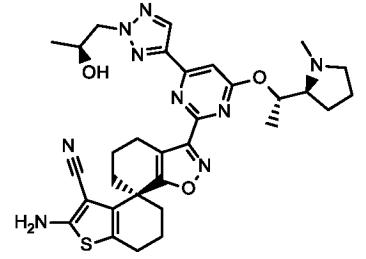
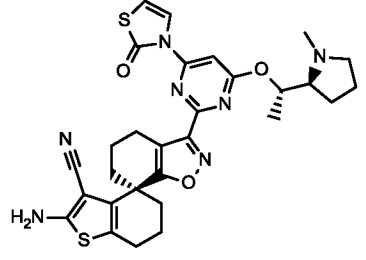
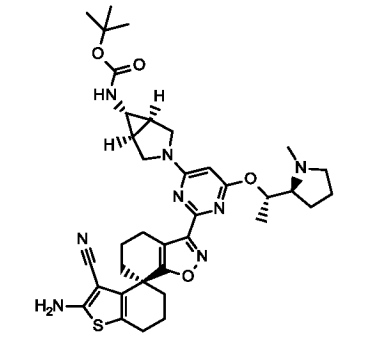
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-103		1.64	588	A
II-104		1.44	608	A
II-105		1.59	608	A
II-106		1.58	572	A
II-107		1.44	643	A
II-108		1.48	558	A

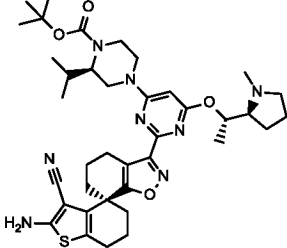
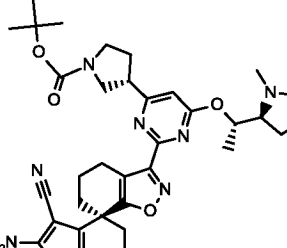
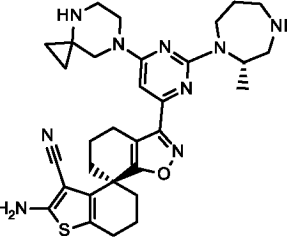
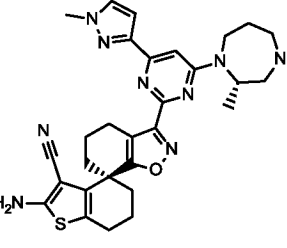
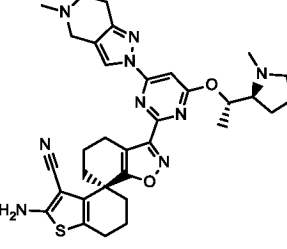
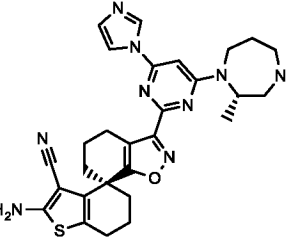
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-109		1.48	613	A
II-110		1.35	635	A
II-111		1.56	574	A
II-112		1.43	615	A
II-113		1.40	638	A
II-114		1.64	615	A

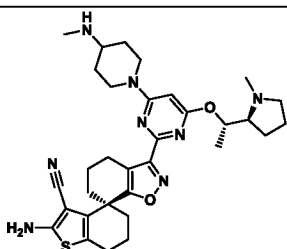
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-115		1.46	642	A
II-116		1.42	585	A
II-117		1.43	615	A
II-118		1.63	598	A
II-119		1.69	634	A
II-120		1.39	575	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-121		1.51	602	A
II-122		1.42	615	A
II-123		1.55	635	A
II-124		1.38	639	A
II-125		1.56	641	A

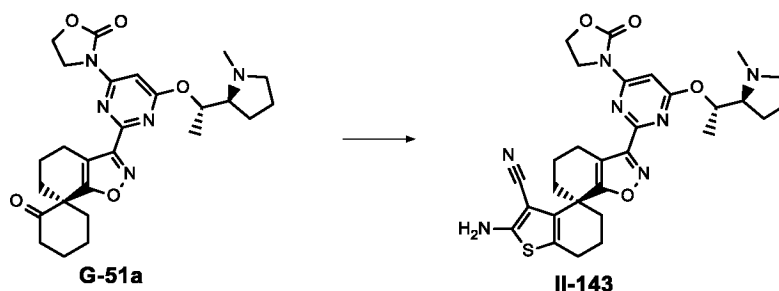
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-126		1.38	628	A
II-127		1.53	627	A
II-128		1.47	638	A
II-129		1.54	641	A
II-130		1.63	635	A
II-131		1.62	634	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-132		1.47	629	A
II-133		1.41	610	A
II-134		1.46	616	A
II-135		1.61	590	A
II-136		0.9	687	E

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-137		1.86	717	A
II-138		0.96	660	C
II-139		0.72	586	C
II-140		1.30	556	A
II-141		1.55	626	A
II-142		1.28	542	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-214		1.41	603	A

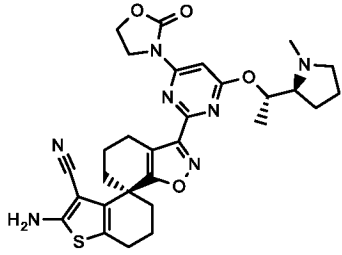
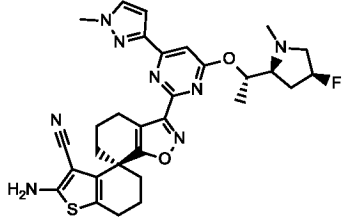
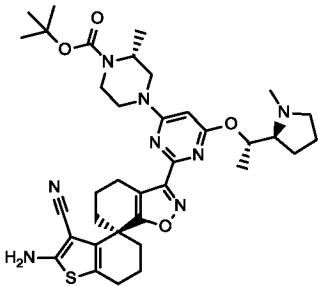
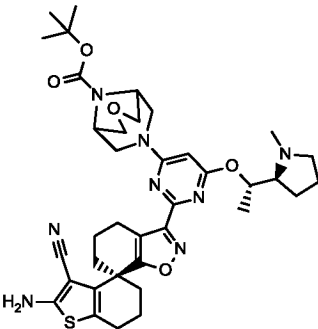
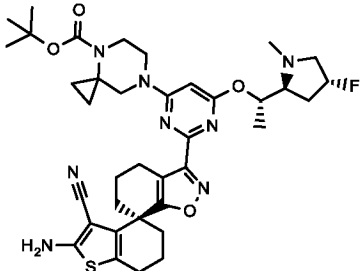
Экспериментальная методика синтеза II-143

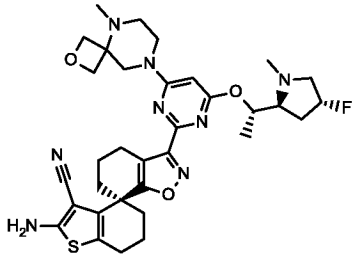
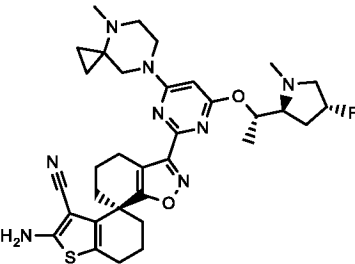
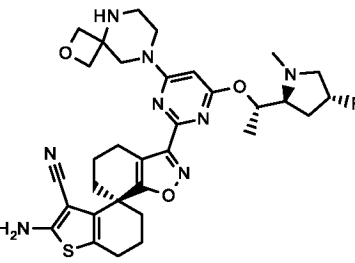
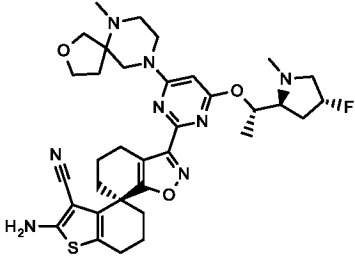
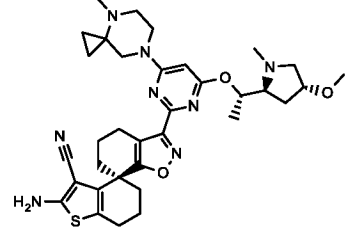
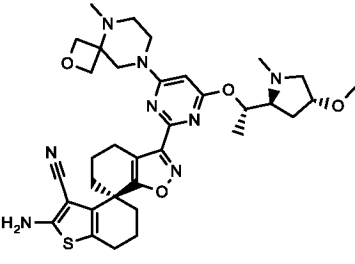


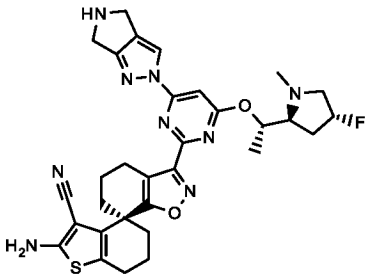
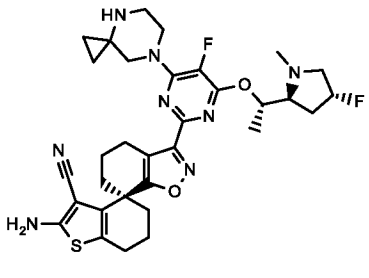
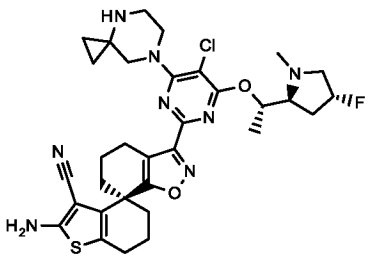
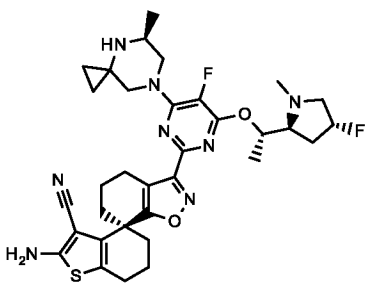
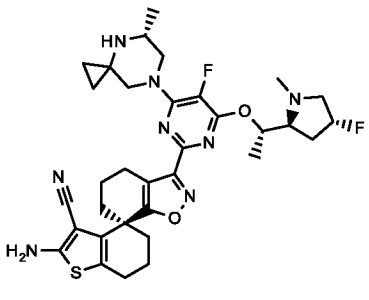
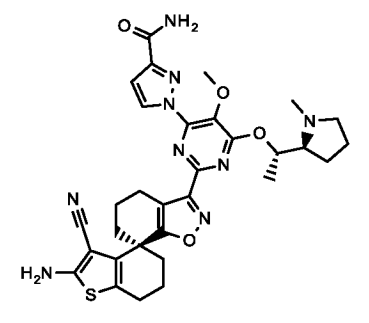
G-51a (90 мг, 0.18 ммоль, 1.0 экв.), ацетат аммония (22.4 мг, 0.29 ммоль, 1.6 экв.) и серу (9.32 мг, 0.29 ммоль, 1.6 экв.) растворяют в EtOH (1.20 мл) и перемешивают при 60°C в течение 15 мин. Медленно по каплям добавляют малонитрил в виде раствора в EtOH (0.26 мл, 0.3 ммоль, 1.65 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 80°C. После полного превращения, добавляют ДХМ и 3 раза экстрагируют водой. Объединенные органические фазы концентрируют при пониженном давлении, растворяют в смеси ДМФА/АСN/вода и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **II-143**.

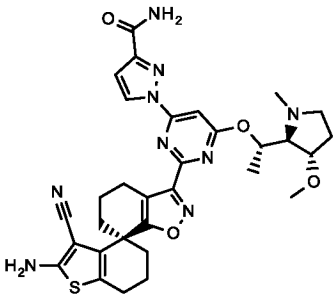
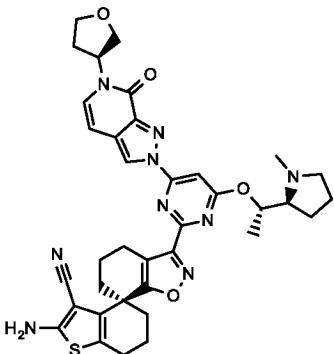
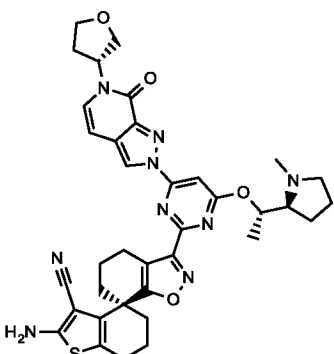
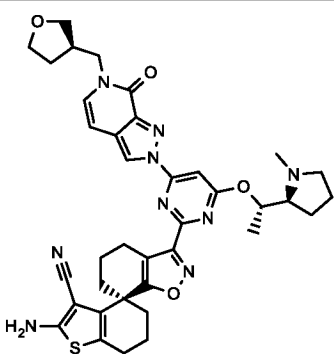
Следующие конечные соединения **II** (таблица 67) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

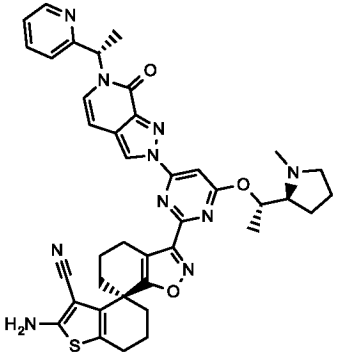
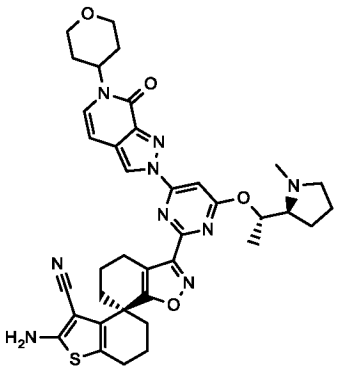
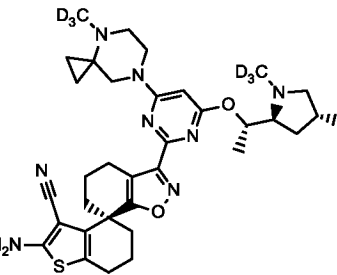
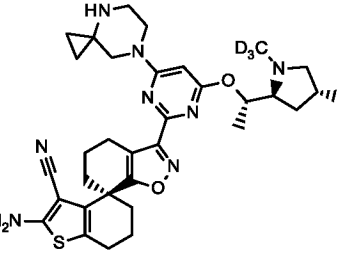
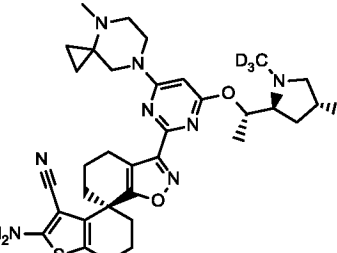
Таблица 67

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-143		1.45	576	A
II-144		1.46	589	A
II-145		1.02	689	E
II-146		1.60	717	A
II-147		1.21	719	B

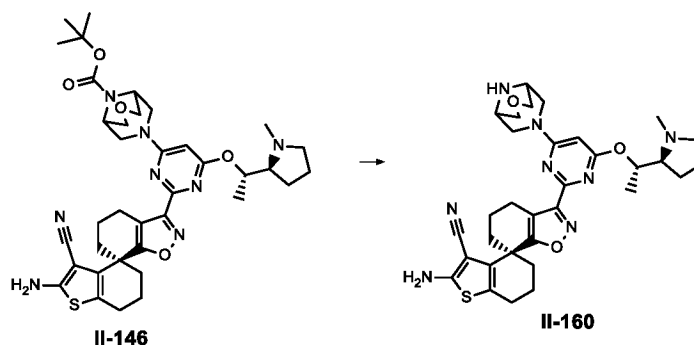
II-148		1.42	649	A
II-149		1.56	633	A
II-150		1.35	635	A
II-151		1.46	663	A
II-152		1.52	645	A
II-153		1.40	661	A

II-154		1.39	616	A
II-155		1.50	637	A
II-156		1.07	653	B
II-157		1.56	651	A
II-158		1.56	651	A
II-159		1.40	630	A

II-201	 <p>Chemical structure of II-201: A complex molecule featuring a central pyrimidine ring. It is substituted with a 4-aminophenyl group, a 2-cyano-5-aminothiophene group, a 2-methyl-2-oxazolidinone group, and a 2-methyl-2-oxazolidinone group. The thiophene ring is fused to a bicyclic system containing a sulfur atom.</p>	1.38	630	A
II-202	 <p>Chemical structure of II-202: Similar to II-201, but the 4-aminophenyl group is replaced by a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group.</p>	1.51	694	A
II-203	 <p>Chemical structure of II-203: Similar to II-202, but the 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group is replaced by a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group with a different stereochemistry at the 2-position.</p>	1.49	694	A
II-204	 <p>Chemical structure of II-204: Similar to II-202, but the 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group is replaced by a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl group with a different stereochemistry at the 2-position.</p>	1.48	708	A

II-205		1.56	729	A
II-206		1.49	708	A
II-207		1.51	639	A
II-208		1.45	622	A
II-209		1.55	636	A

Экспериментальная методика синтеза II-160

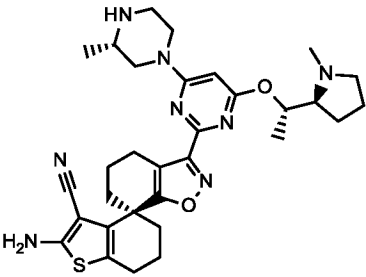
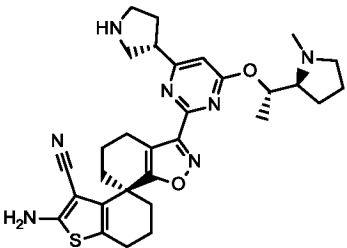
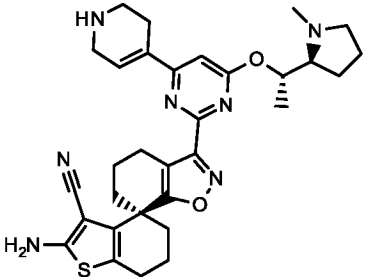
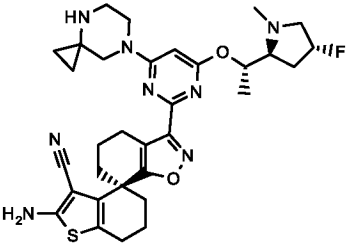


К раствору **II-146** (210 мг, 0.29 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляют HCl (4 М в диоксане, 0.29 мл, 1.17 ммоль, 4.0 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при к.т. Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 6 ч. Растворитель удаляют, и остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **II-160**.

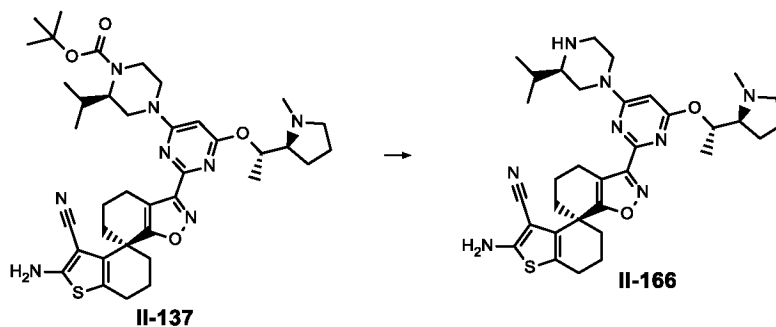
Следующие конечные соединения **II** (таблица 68) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 68

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-160		1.30	617	A
II-161		1.56	589	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-162		1.38	589	A
II-163		1.39	560	A
II-164		1.55	572	A
II-165		1.44	619	A

Экспериментальная методика синтеза II-166

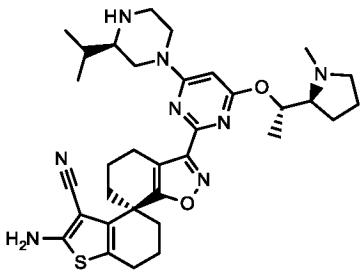
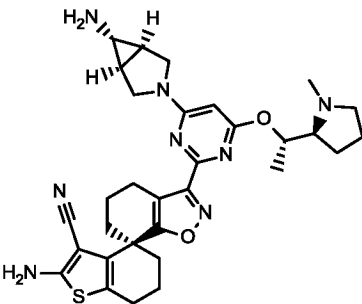
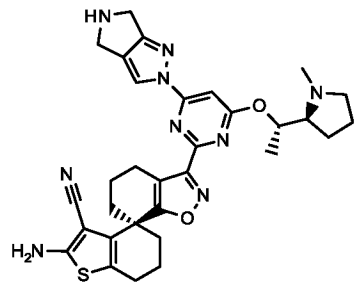


II-137 (148 мг, 0.21 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (1 мл). Добавляют
5 ТФУ (60 мкл, 0.83 ммоль, 4 экв.), и реакционную смесь перемешивают при к.т. в

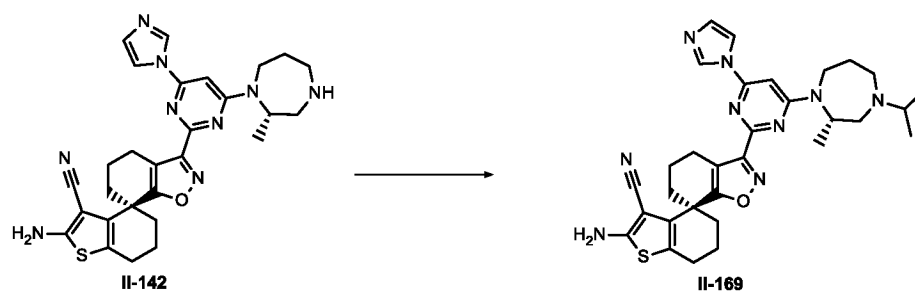
течение 3 ч. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **II-166**.

Следующие конечные соединения **II** (таблица 69) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью 5 хроматографии.

Таблица 69

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-166		1.52	617	A
II-167		1.36	587	A
II-168		1.36	598	A

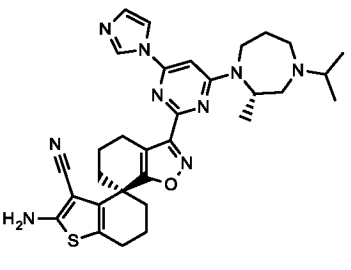
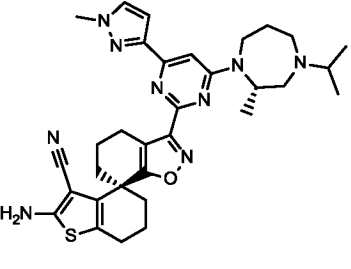
Экспериментальная методика синтеза **II-169**



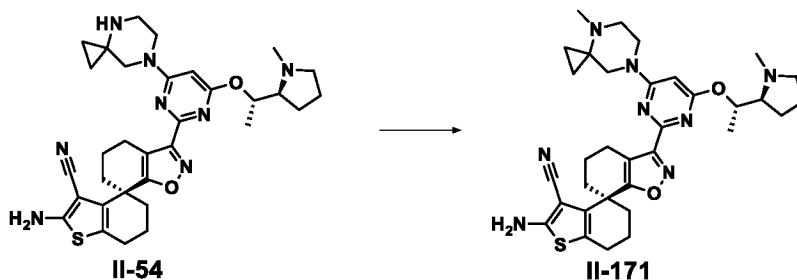
II-142 (70 мг, 0.129 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (1.0 мл), добавляют ацетон (100 мкл, 1.36 ммоль, 10.5 экв.) и уксусную кислоту (1.48 мкл, 0.03 ммоль, 0.2 экв.). Полученный в результате раствор охлаждают до 0°C и перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (115 мг, 0.52 ммоль, 4.0 экв.), и суспензию перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой и водн. фазу экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **II-169**.

Промежуточные соединения **II** (таблица 70) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 70

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-169		1.51	584	A
II-170		1.55	598	A

Экспериментальная методика синтеза **II-171**



15

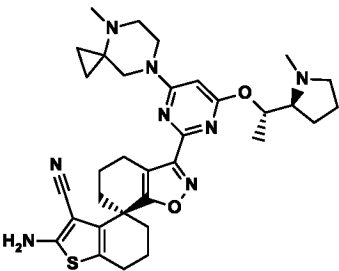
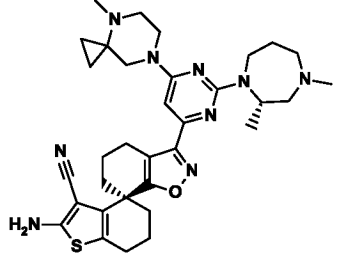
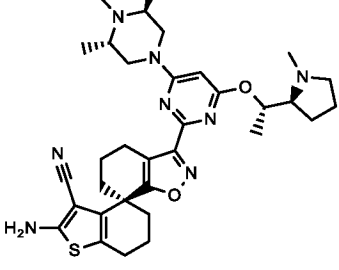
II-54 (50.0 мг, 0.083 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в ДХМ (1 мл) в атмосфере аргона и охлаждают до -30°C. Добавляют формальдегид (7.48 мкл, 0.100 ммоль,

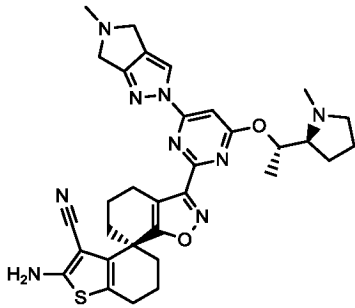
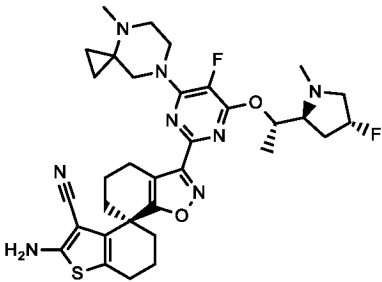
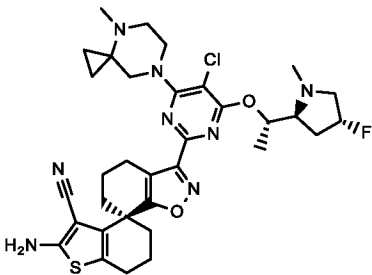
1.3 экв.) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (74.2 мг, 0.333 ммоль, 4.0 экв.). Раствор перемешивают в течение 30 мин при -30°C. После полного израсходования исходного вещества, реакционную смесь гасят путем добавления воды. Водную фазу экстрагируют с помощью ДХМ (3 х).

5 Объединенные органические фазы фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ACN и очищают с помощью ОФ-хроматографии (градиентное элюирование: от 60% до 98% ACN в воде) с получением целевого продукта **II-171**.

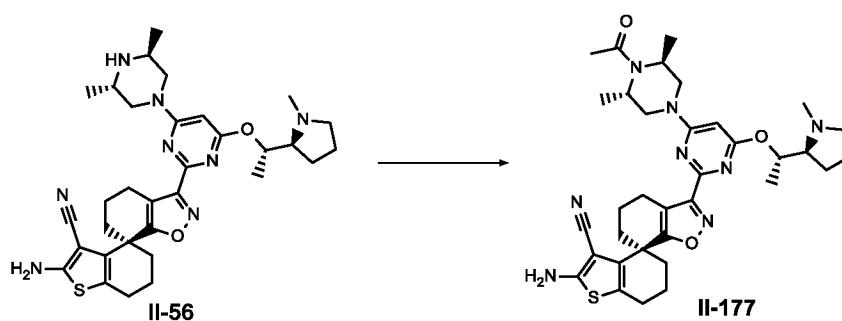
10 Следующие конечные продукты **II** (таблица 71) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью хроматографии.

Таблица 71

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-171		1.52	615	A
II-172		1.59	614	A
II-173		1.60	617	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-174		1.66	612	A
II-175		1.61	649	A
II-176		1.67	667	A

Экспериментальная методика синтеза II-177

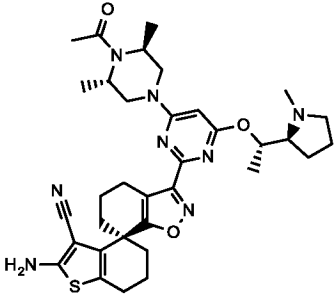
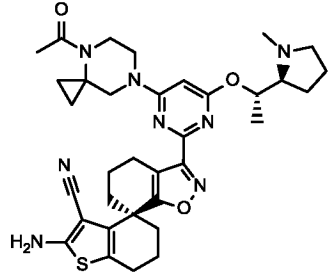


II-6 (40 мг, 0.07 ммоль, 1 экв.) растворяют в ацетоне (720 мкл) и добавляют водный раствор карбоната калия (27.5 мг, 0.2 ммоль, 3.0 экв.) в воде (280 мкл). К реакционной смеси добавляют ацетилхлорид (1 М в ацетоне, 51.8 мг, 0.07 ммоль, 1 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при к.т. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют при пониженном

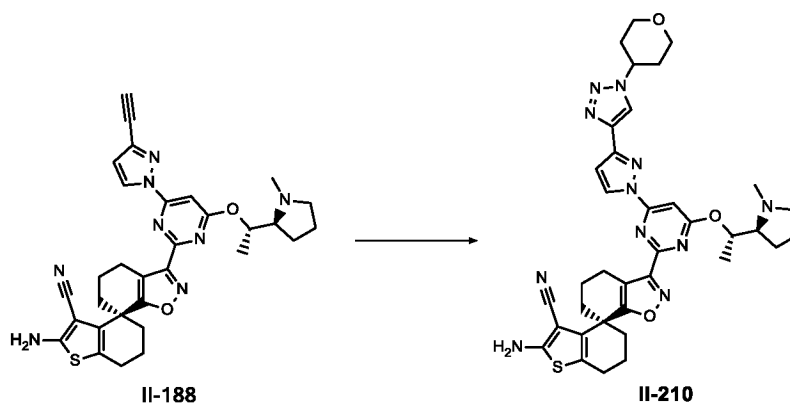
давлении, растворяют в смеси ДМФА/вода и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением II-177.

Следующие конечные соединения II (таблица 72) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью 5 хроматографии.

Таблица 72

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-177		1.41	545	A
II-178		1.46	643	A

Экспериментальная методика синтеза II-210

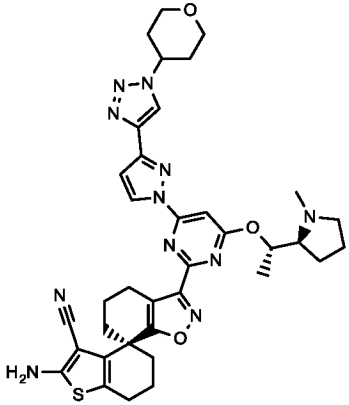
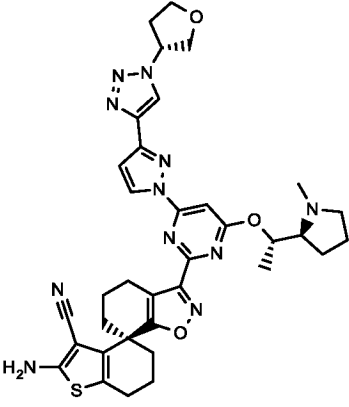
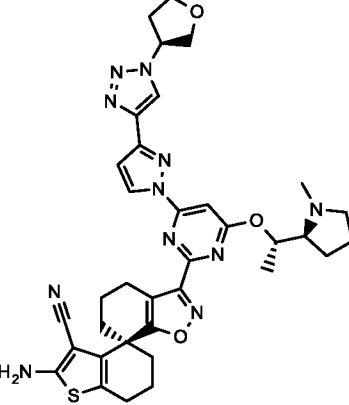


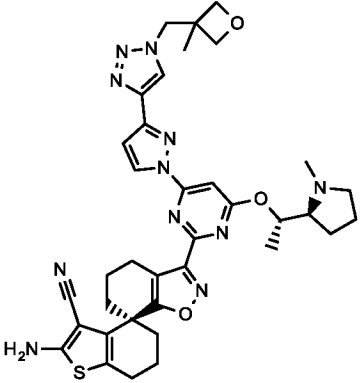
10 **II-188** (76 мг, 0.13 ммоль, 1 экв.), 4-азидооксан (19.8 мг, 0.15 ммоль, 1.1 экв.) и CuI (2.6 мг, 0.013 ммоль, 0.1 экв.) суспендируют в ДХМ (2.0 мл). Добавляют DIPEA (53.2 мг, 0.27 ммоль, 2.0 экв.), и реакционную смесь перемешивают в течение 12 ч при 40°C. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, растворяют в

ДМФА, фильтруют и очищают с помощью ОФ-хроматографии с получением **II-210**.

Следующие конечные соединения **II** (таблица 73) доступны аналогичным образом. Сырой продукт при необходимости очищают с помощью 5 хроматографии.

Таблица 73

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	метод ВЭЖХ
II-210		1.53	708	A
II-211		1.50	694	A
II-212		1.52	694	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	метод ВЭЖХ
II-213		1.50	708	A

Следующие примеры описывают биологическую активность соединений в соответствии с изобретением, без ограничения изобретения этими примерами.

Анализ связывания KRAS::SOS1 AlphaScreen

5 Данный анализ можно использовать для изучения действенности, с которой соединения в соответствии с изобретением, связывающиеся с (мутированным) KRAS, ингибируют белок-белковое взаимодействие между SOS1 и (мутированным) KRAS например, KRAS WT, KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V, KRAS G13D. Это ингибирует GEF функциональность SOS1 и блокирует

10 соответствующий (мутированный) белок KRAS в его неактивном, связанном с GDP состоянии. Низкие значения IC₅₀ в данных условиях анализа указывают на сильное ингибирование белок-белкового взаимодействия между SOS1 и KRAS:

Описание анализа:

15 Данные анализы измеряют ингибирующее действие соединений на белок-белковые взаимодействия мутантного KRAS с использованием технологии AlphaScreen от Perkin Elmer.

В данных анализах в приведенных концентрациях используют следующие (мутантные) ферментные формы KRAS и взаимодействующие белки:

20 KRAS (G12D) 1-169, N-концевая 6His-метка, C-концевая avi-метка (Xtal BioStructures, Inc.); конечная концентрация для анализа 10 нМ, и SOS1 564-1049, N-концевая 229 GST-метка, сайт TEV расщепления (Viva Biotech Ltd); конечная концентрация для анализа 5 нМ;

25 KRAS (G12C) 1-169, N-концевая 6His-метка для очистки, отщепленный, C-концевая avi-метка, биотинилированный, мутации: C51S, C80L, C118S (внутрилабораторный); конечная концентрация для анализа 7.5 нМ, и SOS1 564-

1049, N-концевая 229 GST-метка, сайт TEV расщепления (Viva Biotech Ltd); конечная концентрация для анализа 5 нМ;

5 KRAS (G12V) 1-169, N-концевая 6His-метка для очистки, отщепленный, C-концевая avi-метка, биотинилированный, сайт TEV расщепления, мутация: C118S, GDP нагруженный (внутрилабораторный); конечная концентрация для анализа 10 нМ, и SOS1 564-1049, N-концевая 229 GST-метка, сайт TEV расщепления (Viva Biotech Ltd); конечная концентрация для анализа 10 нМ;

10 KRAS (G13D) 1-169, N-концевая 6His-метка для очистки, отщепленный, C-концевая avi-метка, биотинилированный, сайт TEV расщепления, мутация: C118S, GDP нагруженный (внутрилабораторный); конечная концентрация для анализа 10 нМ, и SOS1 564-1049, N-концевая 229 GST-метка, сайт TEV расщепления (Viva Biotech Ltd); конечная концентрация для анализа 10 нМ;

15 KRAS (WT) 1-169, N-концевая 6His-метка для очистки, отщепленный, C-концевая avi-метка, биотинилированный, сайт TEV расщепления, мутация: C118S, GDP нагруженный (внутрилабораторный); конечная концентрация для анализа 10 нМ, и SOS1 564-1049, N-концевая 229 GST-метка, сайт TEV расщепления (Viva Biotech Ltd); конечная концентрация для анализа 10 нМ.

20 Тестируемые соединения, растворенные в ДМСО, распределяют по аналитическим планшетам (Proxiplate 384 PLUS, белый, PerkinElmer; 6008289), используя рабочую станцию Access Labcyte с Labcyte Echo 55x. Для выбранной максимальной концентрации для анализа 100 мкМ, из 10 мМ основного раствора соединения в ДМСО переносят 150 нл раствора соединения. Серию из одиннадцати пятикратных разведений на соединение переносят в аналитический планшет, разведения соединений тестируют в двух параллельных анализах.
25 ДМСО добавляют для его восполнения до общего объема 150 нл.

Анализы проводят на полностью автоматизированной роботизированной системе в затемненном помещении при освещенности ниже 100 Люкс. К 150 нл разведения соединения в колонки 1-24 добавляют 10 мкл смеси, включающей мутантный белок KRAS, SOS1 (конечную концентрацию для анализа см. выше) и нуклеотид GDP (Sigma G7127; конечная концентрация для анализа 10 мкМ) в аналитическом буфере (1 x PBS, 0.1% BSA, 0.05% Tween 20).
30

Через 30 минут инкубации 5 мкл смеси гранул Alpha Screen в аналитическом буфере добавляют в колонки 1-23. Смесь гранул состоит из глутатионовых акцепторных гранул AlphaLISA (PerkinElmer, кат. номер AL109)

и стрептавидиновых донорных гранул AlphaScreen (PerkinElmer кат. номер 6760002) в аналитическом буфере при конечной концентрации для анализа 10 мкг/мл в каждом случае.

5 Планшеты выдерживают при комнатной температуре в затемненном инкубаторе. После дополнительных 60 минут инкубации сигнал измеряют с помощью многоканального ридера Reader PerkinElmer Envision HTS с использованием AlphaScreen спецификаций от PerkinElmer.

10 Каждый планшет содержит до 16 лунок отрицательного контроля в зависимости от методики разведения (планшетного или серийного) (DMCO взамен тестируемого соединения; со смесью мутанта KRAS::SOS1 GDP и смесью гранул; колонка 23) и 16 лунок положительного контроля (DMCO взамен тестируемого соединения; со смесью мутанта KRAS::SOS1 GDP, без смеси гранул; колонка 24).

15 В качестве внутреннего контроля, на каждом планшете с соединением можно количественно оценить известные ингибиторы взаимодействия мутанта KRAS::SOS1.

Значения IC₅₀ рассчитывают и анализируют с использованием приложения MEGALAB IC₅₀ от компании Boehringer Ingelheim, используя 4-х параметрическую логистическую модель.

20 Таблицы приведенных в качестве примера соединений, раскрытых в настоящей заявке, содержат значения IC₅₀, определенные с использованием вышеуказанных анализов (см. таблицу 74).

Таблица 74

Прим. №	KRAS G12D IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC₅₀ (нМ)	KRAS WT IC₅₀ (нМ)
I-1	3	2			
I-2	2	45			42
I-3	1	3			7
I-4	1	2	8	20	3
I-5	1	2			4
I-6	1	5			
I-7	3	23			
I-8	1	4			
I-9	2	5			
I-10	1	3			
I-11	1	7			
I-12	1	2			

Прим. №	KRAS G12D IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC ₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC ₅₀ (нМ)	KRAS WT IC ₅₀ (нМ)
I-13	1	7			
I-14	3	2			
I-15	348	299			
I-16	2	2			
I-17	15	4			
I-18	3	2			
I-19	12	2			
I-20	2	2			
I-21	4	2			
I-22	1	2			3
I-23	7	3			
I-24	2	2			
I-25	5	2			
I-26	3	2			
I-27	3	2			
I-28	10	3	3		18
I-29	6	3			
I-30	2	2			3
I-31	3	2			
I-32	2	2			
I-33	6	2			
I-34	4	2			4
I-35	21	32			
I-37	1	2			4
I-39	1	10		146	11
I-40	6	88			
I-41	1	6			5
I-42	35	606			
I-43	1	6	8		
I-44	2	13			
I-45	1	4	8		6
I-48	1	2			
I-49	1	3			
I-50	1	5			
I-53	1	1			
I-54	1	1			
I-55	1	1			
I-56	2	2			
I-57	2	2			
I-58	1	1			
I-59	1	1			
I-60	1	1			
II-6	2	2			

Прим. №	KRAS G12D IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC₅₀ (нМ)	KRAS WT IC₅₀ (нМ)
II-7	1	5			
II-8	1	3			
II-10	2	7			
II-11	1	6			4
II-12	1	8			15
II-13	1	2	3	8	3
II-14	1	4			15
II-15	1	7	39	71	11
II-16	1	74			
II-17	2	3			5
II-18	2	3			6
II-19	1	1		9	
II-20	2	1	2		4
II-21	2	2	1	12	3
II-23	2	1			
II-24	3	2			
II-25	2	1	7	11	16
II-26	2	1	2	8	3
II-27	8	2			
II-28	22	7	12		
II-30	4	19			
II-31	1	2		8	
II-32	1	2			
II-33	2	8			
II-34	1	3	17	38	8
II-35	2	7			13
II-36	1	2			
II-37	1	3			
II-38	1	2			
II-39	1	6			
II-40	1	3			
II-41	1	9			
II-42	2	2	2		5
II-43	2	1			
II-44	2	2			
II-45	1	3			
II-46	1	37			53
II-47	1	4			
II-48	1	7			34
II-49	1	9	54	173	20
II-50	1	2			
II-51	1	4			
II-53	1				5

Прим. №	KRAS G12D IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC ₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC ₅₀ (нМ)	KRAS WT IC ₅₀ (нМ)
II-54	1	2	9	33	3
II-55	1	4	11	47	10
II-56	1	2			
II-57	2	2			
II-58	3	2			
II-59	2	2			
II-60	2	2			
II-61	3	2			
II-62	7	3			
II-63	12	3			
II-64	1	2			2
II-65	9	4			
II-66	1	2			
II-67	3	2			
II-68	9	2			
II-69	2	2			3
II-70	2	2		19	
II-71	2	2			
II-72	2	2		9	
II-73	2	3			
II-74	6	3			
II-75	1	2			
II-76	3	2		41	
II-77	1	2		8	4
II-78	4	2	3		7
II-79	2	2			
II-80	7	7			
II-81	5	3			
II-82	6	3	9		36
II-83	20	5			
II-84	6	3			
II-85	2	2	2		5
II-86	5	2			5
II-87	3	3			
II-88	1	2			
II-89	12	3			
II-90	21	7	8		33
II-91	4	2			
II-92	14	5			
II-93	3	3			
II-94	1	1	2	9	3
II-95	2	2			
II-96	2	2	2		5

Прим. №	KRAS G12D IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC₅₀ (нМ)	KRAS WT IC₅₀ (нМ)
II-97	13	3			
II-98	4	2			
II-99	4	3			
II-100	6	3			
II-101	4	2	2		8
II-102	3	2			
II-103	2	2			
II-104	5	2			4
II-105	2	2	2		4
II-106	9	4			
II-107	4	2			
II-109	3	2			
II-110	3	2	3		7
II-111	3	2			4
II-112	1	1			
II-113	2	2			
II-114	3	2			
II-115	13	8			
II-116	2	2		17	
II-117	2	1			
II-118	4	2			
II-119	2	2	2		6
II-120	9	2	5		
II-121	3	2			
II-122	4	2			10
II-123	8	2			11
II-124	2	2			
II-125	6	2			9
II-126	7	2			
II-127	3	2			
II-128	2	2			
II-129	3	2			
II-130	2	2	2		5
II-131	6	4			
II-132	3	2			
II-133	6	2	2		8
II-134	4	2			
II-140	22	5			
II-141	2	2			3
II-142	25	5			
II-143	1	2			
II-144	14	3			
II-148	1	2	3		5

Прим. №	KRAS G12D IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC₅₀ (нМ)	KRAS WT IC₅₀ (нМ)
II-149	1	8			12
II-150	1	2			3
II-151	2	8			8
II-152	3	7			14
II-153	2	3			
II-154	1	2			
II-155	1	2			4
II-156	1	2			6
II-157	1	2			5
II-158	2	2			4
II-159	6	2			
II-160	2	7			
II-161	2	5			
II-162	1	3			8
II-163	1	2			
II-164	1	2			8
II-165	1	3	15	48	5
II-166	1	8			
II-167	2	5			
II-168	1	2			3
II-169	9	3			
II-170	9	3			
II-171	1	5	50	64	7
II-172	36	888			
II-173	1	5			
II-174	1	2			4
II-175	2	8			7
II-176	2	15			31
II-177	2	2			
II-178	2	2			
II-182	1	1		8	
II-183	1	2			
II-184	1	2	2		
II-185	1	21			
II-186	1	3			
II-187	1	2			
II-189	2	2	3		4
II-191	1	2			
II-192	1	1	1	7	5
II-193	1	1	2	9	6
II-194	1	1			
II-195	1	1	1	7	3
II-196	1	1	2		6

Прим. №	KRAS G12D IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12C IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12V IC ₅₀ (нМ)	KRAS G13D IC ₅₀ (нМ)	KRAS WT IC ₅₀ (нМ)
II-197	1	1			
II-198	1	1			
II-199	1	1			
II-200	1	1			
II-201	2	1		27	
II-202	1	1			
II-203	2	2			
II-204	2	1			
II-205	8	2			
II-206	1	2			
II-207	1	6			
II-208	0	1			4
II-209	0	4			
II-210	1	2	2		7
II-211	1	2			
II-212	1	2			
II-213	1	2			
II-214	1	9			

Создание клеточной модели Ва/Ф3 и анализ пролиферации

Клетки Ва/Ф3 заказывают у DSMZ (ACC300, Lot17) и выращивают в среде RPMI-1640 (ATCC 30-2001) + 10% FCS + 10 нг/мл IL-3 при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Плазмиды, содержащие мутанты KRASG12 (т.е. G12D, G12C, G12V) получают от GeneScript. Для создания KRASG12-зависимых моделей Ва/Ф3, клетки Ва/Ф3 трансдуцируют ретровирусами, содержащими векторы, несущие изоформы KRASG12. Клетки Platinum-E (Cell Biolabs) используют для упаковки ретровирусов. К клеткам Ва/Ф3 добавляют ретровирус. Для обеспечения инфицирования, добавляют 4 мкг/мл полибрена, и клетки инфицируют путем центрифугирования. Эффективность заражения подтверждают измерением GFP-положительных клеток с использованием клеточного анализатора. Клетки с эффективностью инфицирования от 10% до 20% культивируют дополнительно и инициируют селекцию пуромицином с концентрацией 1 мкг/мл. В качестве контроля используют родительские клетки Ва/Ф3 с целью показать статус селекции. Селекцию считают успешной, когда культуры родительских клеток Ва/Ф3 отмирают. Для оценки трансформирующего потенциала мутации KRASG12, питательную среду больше не дополняют IL-3. В качестве контроля

используют клетки Ва/Ф3, содержащие пустой вектор. Приблизительно за десять дней до проведения экспериментов, пуромидин исключают.

Для анализов пролиферации, клетки Ва/Ф3 высевают в 384-луночные планшеты при плотности 1.5×10^3 клеток/60 мкл питательной среды (RPMI-1640 + 10% FCS). Соединения добавляют с использованием рабочей станции Access Labcyte с акустическим диспенсером Labcyte Echo 550 или 555. Все обработки проводят в двух технических параллельных анализах. Обработанные клетки инкубируют в течение 72 ч при 37°C с 5% CO₂. Добавляют краситель для определения жизнеспособности AlamarBlue™(ThermoFisher), и измеряют флуоресценцию в многоканальном ридере PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader. Необработанные данные импортируют и анализируют с использованием программного обеспечения MegaLab компании Boehringer Ingelheim (подгонка кривой с помощью программы PRISM, GraphPad Inc.).

Значения IC₅₀ репрезентативных соединений в соответствии с изобретением, измеренные с помощью данного анализа, представлены в таблице 75.

Таблица 75

Прим. №	KRAS G12D Ва/Ф3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C Ва/Ф3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V Ва/Ф3 IC₅₀ (нМ)
I-1	178	77	43
I-2	124	493	
I-3	5	345	351
I-4	9	69	134
I-5	3	124	253
I-6	14	253	316
I-7	190	608	
I-8	4	106	258
I-9	92	264	496
I-10	9	218	247
I-11	24	331	416
I-12	4	224	343
I-13	49	1542	821
I-14	18	15	7
I-15	1133	930	
I-16	32	21	9
I-17	77	40	23
I-18	22	11	8
I-19	165	76	23
I-20	30	14	10

Прим. №	KRAS G12D Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V Ba/F3 IC₅₀ (нМ)
I-21	14	6	6
I-22	14	9	9
I-23	27	10	7
I-24	24	9	5
I-25	261	92	57
I-26	48	17	13
I-27	64	18	7
I-28	250	67	41
I-29	71	18	15
I-30	42	9	8
I-31	43	9	9
I-32	14	3	3
I-33	81	14	14
I-34	38	7	14
I-35		289	
I-37	78	1184	1340
I-39	34	613	895
I-40	243	913	
I-41	11	233	445
I-42	440	867	
I-43	63	170	302
I-44	91	509	1053
I-45	11	280	453
I-48	24	4	4
I-49	3	130	184
I-50	41	448	811
I-53	12	2	1
I-54	7	1	1
I-55	12	2	1
I-56	16	3	4
I-57	8	1	1
I-58	11	4	6
I-59	13	2	1
I-60	22	5	4
II-6	4	6	5
II-7	94	277	196
II-8	144	301	316
II-10	116	844	957
II-11	85	241	324
II-12	20	438	549
II-13	24	120	247
II-14	10	293	771
II-15	14	323	340

Прим. №	KRAS G12D Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12C Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)	KRAS G12V Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)
II-16	183	1572	1643
II-17	39	373	422
II-18	20	429	438
II-19	10	5	3
II-20	16	2	2
II-21	23	4	3
II-23	53	8	4
II-24	>25000	9221	8108
II-25	25	3	4
II-26	37	5	3
II-27	49	18	16
II-28	90	35	27
II-30	273	1051	
II-31	4	69	65
II-32	3	474	1219
II-33	82	527	657
II-34	51	527	681
II-35	82	1292	1683
II-36	64	330	390
II-37	26	132	177
II-38	11	66	56
II-39	68	193	
II-40	7	381	456
II-41	26	490	980
II-42	26	34	5
II-43	34	37	8
II-44	32	28	14
II-45	58	606	642
II-46	116	50	
II-47	40	240	164
II-48	70	724	581
II-49	16	329	304
II-50	7	270	393
II-51	37	314	693
II-52	72	403	401
II-53	57	292	285
II-54	1	74	157
II-55	63	297	302
II-56	20	233	166
II-57	40	38	45
II-58	45	41	9
II-59	35	31	31
II-60	24	21	17

Прим. №	KRAS G12D Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V Ba/F3 IC₅₀ (нМ)
II-61	55	47	38
II-62	39	34	17
II-63	266	114	49
II-64	11	9	5
II-65	122	97	40
II-66	71	54	29
II-67	38	28	15
II-68	77	56	23
II-69	26	18	7
II-70	47	25	5
II-71	41	28	8
II-72	39	22	21
II-73	16	10	17
II-74	81	50	11
II-75	83	26	14
II-76	30	18	19
II-77	28	14	11
II-78	87	37	14
II-79	45	24	18
II-80	41	21	10
II-81	103	49	13
II-82	200	82	44
II-83	33	15	18
II-84	79	36	17
II-85	72	19	8
II-86	59	25	14
II-87	150	47	25
II-88	15	6	6
II-89	199	57	18
II-90	397	157	115
II-91	65	15	8
II-92	120	47	27
II-93	43	16	45
II-94	11	5	3
II-95	81	30	27
II-96	23	8	5
II-97	198	58	26
II-98	69	23	14
II-99	83	28	35
II-100	56	19	52
II-101	155	51	28
II-102	14	4	4
II-103	21	7	

Прим. №	KRAS G12D Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V Ba/F3 IC₅₀ (нМ)
II-104	78	24	12
II-105	37	12	6
II-106	107	31	23
II-107	19	5	8
II-108	54	15	8
II-109	80	13	18
II-110	51	14	13
II-111	46	10	4
II-112	42	11	6
II-113	106	25	33
II-114	99	16	7
II-115	131	29	34
II-116	30	6	8
II-117	36	7	6
II-118	133	25	26
II-119	51	8	6
II-120	149	27	13
II-121	77	13	11
II-122	132	21	10
II-123	93	15	24
II-124	58	9	12
II-125	109	17	16
II-126	211	32	26
II-127	109	13	13
II-128	83	10	31
II-129	92	11	9
II-130	45	6	6
II-131	145	16	19
II-132	99	10	6
II-133	248	33	19
II-134	1172	41	28
II-135	1044	4	4
II-140	2242	1023	
II-141	14	134	170
II-142	5858	2205	1774
II-143	3	5	2
II-144	4	2	
II-148	14	99	162
II-149	18	333	412
II-150	3	55	77
II-151	53	393	655
II-152	68	1291	1192
II-153	126	1561	2379

Прим. №	KRAS G12D Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12C Ba/F3 IC₅₀ (нМ)	KRAS G12V Ba/F3 IC₅₀ (нМ)
II-154	82	245	135
II-155	6	169	185
II-156	16	353	271
II-157	17	244	258
II-158	24	135	108
II-159	366	147	93
II-160	429	1723	2008
II-161	250	910	971
II-162	41	526	574
II-163	97	373	322
II-164	66	240	133
II-165	3	109	121
II-166	154	386	430
II-167	614	884	879
II-168	27	62	26
II-169	285	107	61
II-170	89	26	17
II-171	10	232	426
II-172		830	
II-173	51	296	678
II-174	16	103	71
II-175	30	196	183
II-176	112	1314	1206
II-177	81	66	54
II-178	85	31	32
II-182	16	5	3
II-183	12	2	3
II-184	1	98	155
II-185	47	305	334
II-186	12	192	321
II-187	3	133	225
II-189	28	9	8
II-191	11	3	<0
II-192	13	2	2
II-193	9	2	2
II-194	22	4	4
II-195	14	2	2
II-196	9	1	1
II-197	6	2	1
II-198	4	1	1
II-199	16	3	3
II-200	8	1	1
II-201	18	3	1

Прим. №	KRAS G12D	KRAS G12C	KRAS G12V
	Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)	Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)	Ba/F3 IC ₅₀ (нМ)
II-202	56	18	6
II-203	59	6	4
II-204	62	11	7
II-205	85	19	6
II-206	63	7	3
II-207	18	283	387
II-208	3	112	166
II-209	18	271	389
II-210	23	2	2
II-211	28	6	3
II-212	10	2	0
II-213	43	11	6
II-214	1706	1900	1364

Дополнительные анализы пролиферации с мутантными линиями
опухолевых клеток

- *Анализ пролиферации NCI-H358 CTG (120 ч) (NSCLC, G12C)*

5 Клетки NCI-H358 (ATCC № CRL-5807) распределяют в непрозрачные 96-луночные планшеты с белым дном (Perkin Elmer, кат. № 5680) при плотности 2000 клеток на лунку в 100 мкл RPMI-1640 ATCC-Formulation (Gibco № A10491) + 10% FCS (фетальная телячья сыворотка) (анализ 1) или в черные 384-луночные

10 планшеты с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091) при плотности 200 клеток на лунку в 60 мкл RPMI-1640 ATCC-Formulation (Gibco № A10491) + 10% FCS (фетальная телячья сыворотка) (анализ 2). Клетки инкубируют в течение ночи при 37°C во влажном инкубаторе для тканевых культур при 5% CO₂. Соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) добавляют в логарифмическом ряду доз с использованием диспенсера HP Digital Dispenser

15 D300 (Tecan) (анализ 1) или акустической системы для манипуляций с жидкостями ECHO (Beckman Coulter) (анализ 2), нормируя относительно добавленного ДМСО и включая ДМСО контроли. Для измерения в точке времени T₀, необработанные клетки анализируют во время добавления соединения. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток

20 измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU

клеток в ДМСО контролях. Значения IC_{50} определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации NCI-H2122 CTG (120 ч) (NSCLC, G12C)*

5 Анализ CTG предназначен для количественного измерения пролиферации клеток NCI-H2122 (ATCC CRL-5985) с использованием набора CellTiter Glow Assay Kit (Promega G7571). Клетки выращивают в среде RPMI (ATCC), дополненной фетальной телячьей сывороткой (Life Technologies, Gibco BRL, кат. № 10270-106). В "день 0" 200 клеток NCI-H2122 высевает в 60 мкл RPMI
10 ATCC+10% FCS+ Penstrep в черный 384-луночный планшет с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091). Затем клетки инкубируют в планшетах при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. В 1-й день добавляют соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) с помощью акустической системы для манипуляций с жидкостями ECHO (Beckman Coulter), включая
15 ДМСО контроли. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU
20 клеток в ДМСО контролях. Значения IC_{50} определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации AsPC-1 CTG (120 ч) (рак поджелудочной железы, G12D)*

25 Анализ CTG предназначен для количественного измерения пролиферации клеток AsPC-1 (ATCC CRL-5985) с использованием набора CellTiter Glow Assay Kit (Promega G7571). Клетки выращивают в среде RPMI (ATCC), дополненной фетальной телячьей сывороткой (Life Technologies, Gibco BRL, кат. № 10270-106). В "день 0" 2000 клеток AsPC-1 высевает в 60 мкл RPMI ATCC+10% FCS+
30 Penstrep в 384-луночный планшет с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091). Затем клетки инкубируют в планшетах при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. В 1-й день добавляют соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) с помощью акустической системы для манипуляций с жидкостями ECHO (Beckman Coulter), включая ДМСО контроли. Планшеты инкубируют в течение

120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC_{50} определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации GP2D (120 ч) (колоректальный рак, G12D)*

Клетки GP2D (ATCC № CRL-5807) распределяют в белые 384-луночные планшеты с плоским и белым дном (Perkin Elmer, 6007680) при плотности 500 клеток на лунку в 40 мкл DMEM (Sigma, D6429) + 1x глутамакса (Gibco, 35050038) + 10% FCS (фетальная телячья сыворотка). Клетки инкубируют в течение ночи при 37°C во влажном инкубаторе для тканевых культур при 5% CO₂. Соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) добавляют в логарифмическом ряду доз с использованием диспенсера HP Digital Dispenser D300 (Тесап), включая ДМСО контроли и нормируя относительно добавленного ДМСО. Для измерения в точку времени T₀, необработанные клетки анализируют во время добавления соединения. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC_{50} определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации SAS CTG (120 ч) (HNSCC, дикий тип, амплифицированный)*

Клетки SAS (JCRB0260) распределяют в 384-луночные планшеты с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091) при плотности 300 клеток на лунку в 60 мкл DMEM:F12 (Gibco 31330-038) + 10% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, кат. №: SH30084.03) и инкубируют при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. На следующий день добавляют соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) с помощью акустической системы для манипуляций с жидкостями ECHO (Beckman Coulter), включая ДМСО контроли. Планшеты

инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC_{50} определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

5
10 • *Анализ пролиферации MKN1 CTG (120 ч) (рак желудка, дикий тип амплифицированный)*

Клетки MKN1 (JCRB0252) распределяют в белые 384-луночные планшеты с плоским и белым дном (Corning Costar, кат. №: 3570) при плотности 400 клеток на лунку в 50 мкл RPMI 1640 (PAN-Biotech, кат. №: P04-18047) + 10% FCS (HyClone, кат. №: SH30084.03) (анализ 1) или в белые 384-луночные планшеты с плоским и белым дном (Perkin Elmer, 6007680) при плотности 500 клеток на лунку в 40 мкл RPMI (Gibco, кат. №: 21875034) + 10% FCS (HyClone, кат. №: SH30084.03) (анализ 2), или в черные 384-луночные планшеты с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091) при плотности 200 клеток на лунку в 60 мкл RPMI-1640 (Gibco № A10491) + 10% FCS (HyClone, кат. №: SH30084.03) + PenStrep (Gibco, кат. №15140-122) (анализ 3). Клетки инкубируют в течение ночи при 37°C во влажном инкубаторе для тканевых культур при 5% CO₂. Соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) добавляют в логарифмическом ряду доз с использованием диспенсера HP Digital Dispenser D300 (Tecan) (анализ 1 + 2) или акустической системы для манипуляций с жидкостями ЕСНО (Beckman Coulter) (анализ 3), включая ДМСО контроли и нормируя относительно добавленного ДМСО. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC_{50} определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации SK-CO-1 CTG (120 ч) (CRC, G12V)*

Клетки SK-CO-1 (ATCC HTB-39) распределяют в 384-луночные планшеты с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091) при плотности 500 клеток на лунку в 60 мкл EMEM (Sigma M5650) + 10% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, кат. №: SH30084.03) и инкубируют при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. На следующий день добавляют соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) с помощью акустической системы для манипуляций с жидкостями ECHO (Beckman Coulter), включая ДМСО контроли. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC₅₀ определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации LOVO CTG (120 ч) (CRC, G13D)*

Клетки LOVO (ATCC CCL-229) распределяют в 384-луночные планшеты с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091) при плотности 1000 клеток на лунку в 60 мкл DMEM (Sigma D6429) + 10% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, кат. №: SH30084.03) и инкубируют при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. На следующий день добавляют соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) с помощью акустической системы для манипуляций с жидкостями ECHO (Beckman Coulter), включая ДМСО контроли. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC₅₀ определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

- *Анализ пролиферации A375 CTG (120 ч) (меланома, дикий тип, B-Raf мутант, отрицательный контроль)*

Клетки A375 (ATCC CRL-1619) распределяют в 384-луночные планшеты с плоским и прозрачным дном (Greiner, кат. № 781091) при плотности 300 клеток на лунку в 60 мкл DMEM (Sigma D6429) + 10% фетальной телячьей сыворотки (HyClone, кат. №: SH30084.03) и инкубируют при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. На следующий день добавляют соединения (10 мМ основной раствор в ДМСО) в логарифмическом ряду доз с использованием диспенсера HP Digital Dispenser D300 (Tecan), включая ДМСО контроли. Планшеты инкубируют в течение 120 ч, и жизнеспособность клеток измеряют с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega, код продукта G7570). Жизнеспособность (выраженную в процентах от контроля) определяют в виде относительных единиц люминесценции RLU каждой лунки, деленных на RLU клеток в ДМСО контролях. Значения IC₅₀ определяют исходя из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

Значения IC₅₀ репрезентативных соединений в соответствии с изобретением, измеренные с помощью данных анализов в указанных клеточных линиях, представлены в таблицах 76 и 77.

Таблица 76

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
I-1	4119		577	5899		2876
I-3	3373		1322	273	2	4889
I-4	3750		740	64	1	395
I-5	2422	813	852	86	1	2038
I-6	3376	809		1695		3439
I-7	3456			2370		472
I-8	3043	874		512	6	131
I-9	3339		1306	2852		20226
I-10			200			
I-11	2555		1980	565		651
I-12	3285		3122	235	1	218
I-13	6467		4284	1546		294
I-14	2873			3410		25
I-16			204		673	77

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
I-17	4231			9846		241
I-18	1762		179	7069		72
I-19	2714		2161	3000		217
I-20	1360		287	5424		35
I-21	1434			2975	546	40
I-22	10156	31	10	650	27	33
I-23	8831	1		8157	1174	24
I-24	930		163	3452		77
I-25	1646		188	3451		285
I-26	1068		140	2239		89
I-27	599		121	2123		109
I-28	2603		240	3424		934
I-29	3133		2757	10287		97
I-30	837		205	4573	811	50
I-31			266		588	57
I-32	1507		303	4442		52
I-33	1423			3711		81
I-34	1074		76	4153	872	185
I-37			3892	609	24	412
I-39			1451	149	17	1198
I-41	3559			297	8	4186
I-43	1408			1005	143	1797
I-44	1274		2326	980		1195
I-45			470	32	2	1190
I-48			4	384		13
I-49			145	20	1	905
I-50			733	115	10	2901
I-53			1	414		13
I-54			4	266		17
I-55			5	565		10
I-56			2	695		25
I-57			6	278		
I-58			5	696		45
I-59			2	444		15
I-60			4	779		40
II-6	1159			1323		10
II-7	3497			1636		1189
II-8	933			2730		534
II-10	8444		570	811	11	3542
II-11	3510			1428	78	1321
II-12	1387			544	9	1925
II-13	5018			251	9	450
II-14	1393			245	6	1667

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
II-15	2423			220	9	1296
II-16	3531			1919	56	3867
II-17			134	251	6	1029
II-18			160	45	2	293
II-19	19	17	2	870	136	132
II-20	2041	6	2	1031	57	86
II-21	128	10	4	694	57	35
II-23	2953		4	1637		222
II-24	5328			>25000		15616
II-25	33		<0	891		9
II-26	143		4	1380		5
II-27	898	112	44	4105	408	151
II-28	9477			5068		203
II-30	3550			2385		10607
II-31	2546		143	42	1	208
II-32	3299			385	5	8310
II-33	4122			1414		597
II-34	9006			1416	49	1949
II-35	4799		457	713	31	4733
II-36	3478			990		179
II-37	5495			1454		1246
II-38	2586			213	4	47
II-39	3597			1762		2937
II-40	1416		1302	261	5	979
II-41	1654		1522	269		2108
II-42	357		136	1886		264
II-43	102		117	2051		24
II-44	1585		398	2163		6000
II-45	10593	969	>25000	2306		530
II-46	900			2739		399
II-47	2015		2046	991	105	2619
II-48	3099		2162	1494	65	3878
II-49	2836		1906	511	6	1185
II-50	2677		2707	142	3	41
II-51	2559		3362	903		70
II-52			1716			
II-53	3692		230	825	29	1715
II-54	1773	298	908	67	1	234
II-55	4906		588	748	46	968
II-56	3193	587	173	378	13	1426
II-57	916		286	1844	164	54
II-58	904		562	6424		342
II-59	1347		337	2243		31

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
II-60	6946			3368		61
II-61	2342		1424	1548		169
II-62	4791			9192		50
II-63	3386		66	3295		1308
II-64	6360	36		1073	22	16
II-65	2548		3225	3560		173
II-66	5006		586	3970		60
II-67	1299		1038	2795		8
II-68	1233		111	3242		623
II-69	515		290	1729	585	102
II-70	891		131	1942		41
II-71	933		209	1673		47
II-72	2251		9	783		206
II-73	1612			1813		33
II-74	2859		1682	3213		192
II-75	3132	49	10	1561	111	31
II-76	1299		507	3968		66
II-77	1775	51	9	738	37	152
II-78	2145		170	2117		318
II-79	1272			2829		2586
II-80	1670			5080		>25000
II-81	1678		1200	4863		51
II-82	2683		807	5451		990
II-83	3818			5128		18
II-84	583		>25000	3057		52
II-85	1120		23	1291		26
II-86	2081		993	4137	824	502
II-87	1989		106	3062		107
II-88	434		126	1983		2223
II-89	1530		220	3037		246
II-90	1864		3251	3809		4386
II-91	1094	78	19	2256	394	70
II-92	1812		3395	3916		275
II-93	1564		872	4645		366
II-94	834	20	20	985	26	82
II-95	1422		400	3320		5181
II-96	307		98	2237	809	148
II-97	2018		242	2359		646
II-98	1019		242	3336		30
II-99	1165		1339	3238		88
II-100	2142			9772		3185
II-101	1518		195	2994		130
II-102	84			2770		71

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
II-104			391		510	114
II-105	847		46	1324	463	55
II-106	2861		2250	9452		96
II-107	5720			7270		7
II-108			134			
II-109	441		78	3828		20
II-110	953		217	2822		68
II-111	858		139	2806	443	57
II-112	197		141	2252	248	54
II-113	661		128	2014		381
II-114	680		123	2299		28
II-116	1123			6521		2007
II-117	47		98	1656	276	22
II-118	1007		295	3174		931
II-119	251		42	1325		39
II-120	1090		190	3509		488
II-121	580		268	3066		560
II-122	961		823	3352		889
II-123	878		439	1536		113
II-124	901		114	2104		68
II-125	768		255	1371		182
II-126	2687		1685	10187		189
II-127	189		400	2760		18
II-128	361		417	2105		46
II-129	198		295	2075		18
II-130	221	25	28	1085	233	176
II-131	672		277	3520		623
II-132	188		324	5113		319
II-133	180	74	9	2700	301	202
II-134	4119			9668		35
II-135	112			1387		69
II-140	8237		702	21550		128
II-141	2826			244	4	873
II-142	10530		10772	10131		6106
II-143	584	25		1506	59	48
II-144	3692			7097	>1000	302
II-148	2218			376	11	421
II-149	2546			257	8	849
II-150	2509		115	27	1	91
II-151	3582			714	32	161
II-152			926	526	13	4229
II-153			2850	577	14	199
II-154			374	1014	39	747

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
II-155	929		77	11	1	471
II-156			230	86	1	440
II-157			151	129	2	1189
II-158			58	256	9	585
II-159			31	1888		70
II-160	3186			3217		821
II-161	4850			1602		1575
II-162	3316			922	30	2120
II-163	4505			935		274
II-164	4577		40	483	23	1502
II-165	1787		166	25	1	437
II-166	1254			1276		1184
II-167	9787			4231		1392
II-168	1773			778	12	441
II-169	2282		595	3731	1868	4410
II-170	942		623	3590		1048
II-171	3059			295	5	1100
II-173	1456			1206	107	751
II-174			112	103	3	248
II-175	2740			434	21	118
II-176			1640	851	50	4937
II-177	2245		583	2761		221
II-178	948		129	814		2568
II-182			3	188		32
II-183			<0	162		6
II-184			95	8	0	882
II-185			510	190	15	2421
II-186			273	38	2	532
II-187			135	30	1	1148
II-189			19	1149		51
II-191			3	425		10
II-192			2	305	31	25
II-193			1	176		10
II-194			3	411		37
II-195			4	282		37
II-196			2	248		9
II-197			1	226		8
II-198			1	143		8
II-199			5	446		17
II-200			3	340		8
II-201			6	651		20
II-202			5	380		21
II-203			5	483	137	18

Прим. №	H2122 IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	H358 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	AsPC-1 IC ₅₀ (нМ)	GP2D IC ₅₀ (нМ)	SAS IC ₅₀ (нМ)
II-204			5	508	122	17
II-205			18	1313		20
II-206			4	194		25
II-207			287	82		1085
II-208			99	15	0	718
II-209			136	59		737
II-210			2	210		14
II-211			1	297		17
II-212			1	170		19
II-213			1	275		13
II-214				3517		

Таблица 77

Прим. №	MKN1 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	MKN1 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	MKN1 (анализ 3) IC ₅₀ (нМ)	SK-CO-1 IC ₅₀ (нМ)	LOVO IC ₅₀ (нМ)	A375 IC ₅₀ (нМ)
I-1			1731	418	1271	
I-3				2086	2159	
I-4			75	541	205	
I-5		499		987	1639	
I-6				2081	1219	
I-7				1489	2812	
I-8			395	532	296	
I-9				10823	649	
I-11				530	1708	
I-12				710	824	
I-13			679	2156	1512	
I-14				71	1350	
I-17				357	730	
I-18				236	260	
I-19				56	479	
I-20				185	298	
I-21			149	30	128	
I-22			68	20	31	>3000
I-23				139	79	
I-24				67	101	
I-25				357	1056	
I-26				118	281	
I-27			396	52	265	
I-28			1284	131	390	
I-29				381	1646	
I-30				31	66	
I-32				111	159	

Прим. №	МКН1 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	МКН1 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	МКН1 (анализ 3) IC ₅₀ (нМ)	SK-CO-1 IC ₅₀ (нМ)	LOVO IC ₅₀ (нМ)	A375 IC ₅₀ (нМ)
I-33				181	574	
I-34			693	84	161	
I-37				1081	165	
I-39		621		2072	354	
I-41				2759	304	
I-43				892	554	
I-44				1206	925	
I-45		510		763	315	
I-48			17	14	23	
I-49		335	152	515	223	
I-50		785	627	2048	439	
I-53			48	7	29	
I-54			26	7	32	
I-55			39	9	39	
I-56				8	23	
I-57			19	4	8	
I-58	25		17	14	29	
I-59			26	5	22	
I-60			32	21	49	
II-6				62	323	
II-7				1241	835	
II-8				692	680	
II-10			1265	1665	972	
II-11				800	383	
II-12			460	819	401	
II-13				896	61	
II-14				771	674	
II-15				1247	867	
II-16				1872	1339	
II-17				617	186	
II-18		279		444	49	
II-19			47	11	21	1115
II-20	24			9	158	>3000
II-21	20	27	24	6	29	>3000
II-23			172	31	124	
II-24				9249	7420	
II-25				3	63	
II-26				3	109	
II-27			116	115	345	>3000
II-28				433	720	
II-30				9067	>25000	
II-31			30	365	182	
II-32				704	8323	

Прим. №	МКН1 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	МКН1 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	МКН1 (анализ 3) IC ₅₀ (нМ)	SK-CO-1 IC ₅₀ (нМ)	LOVO IC ₅₀ (нМ)	A375 IC ₅₀ (нМ)
II-33				1049	737	
II-34			453	1239	2403	
II-35				5734	1686	
II-36				1123	16620	
II-37				562	692	
II-38				174	74	
II-39				1239	2924	
II-40				488	508	
II-41				910	703	
II-42				38	149	
II-43				46	120	
II-44				193	92	
II-45			1485	1786	6602	
II-46				655	1218	
II-47				600	459	
II-48				1068	736	
II-49		>3000	501	872	651	
II-50				802	1634	
II-51				772	772	
II-53			994	566	495	
II-54				464	531	
II-55			876	754	1094	
II-56			660	554	661	
II-57				87	500	
II-58				90	113	
II-59				67	72	
II-60				216	255	
II-61				192	276	
II-62				280	2322	
II-63			578	134	640	
II-64				24	96	2579
II-65				360	289	
II-66				76	3676	
II-67				60	49	
II-68				5570	894	
II-69				115	52	
II-70			387	28	77	
II-71				18	50	
II-72			68	71	55	
II-73				43	250	
II-74				52	319	
II-75			108	23	279	2536
II-76				120	51	

Прим. №	MKN1 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	MKN1 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	MKN1 (анализ 3) IC ₅₀ (нМ)	SK-CO-1 IC ₅₀ (нМ)	LOVO IC ₅₀ (нМ)	A375 IC ₅₀ (нМ)
II-77			18	40	39	>3000
II-78			533	84	175	
II-79				188	106	
II-80				148	561	
II-81				32	289	
II-82			712	170	728	
II-83				447	2200	
II-84				116	286	
II-85			266	51	209	
II-86				121	77	
II-87			302	71	427	
II-88				47	62	
II-89			625	198	453	
II-90				451	735	
II-91			247	78	136	1138
II-92				279	467	
II-93				140	136	
II-94	32		51	19	51	>3000
II-95				341	149	
II-96				67	231	
II-97			598	212	683	
II-98				137	608	
II-99				159	286	
II-100				257	83	
II-101				257	1016	
II-102				37	76	
II-105			426	31	150	
II-106				491	993	
II-107				181	1009	
II-109				106	76	
II-110				126	92	
II-111				51	309	
II-112				34	58	
II-113				64	123	
II-114			358	64	142	
II-116				64	8	
II-117				24	58	
II-118				3865	295	
II-119			252	37	152	
II-120			234	126	401	
II-121				57	129	
II-122				52	180	761
II-123				96	72	259

Прим. №	МКН1 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	МКН1 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	МКН1 (анализ 3) IC ₅₀ (нМ)	SK-CO-1 IC ₅₀ (нМ)	LOVO IC ₅₀ (нМ)	A375 IC ₅₀ (нМ)
II-124				38	128	
II-125				121	97	324
II-126				137	251	
II-127				90	131	
II-128				47	91	
II-129				66	69	
II-130	216		297	29	190	1314
II-131				90	225	
II-132				18	120	
II-133			391	89	459	1378
II-134				225	3242	
II-135				29	51	
II-140				292	5489	
II-141				436	284	
II-142				2186	2645	
II-143				9	96	>3000
II-144				130	2844	
II-148				779	109	
II-149		467		1976	270	
II-150		32		325	81	
II-151				1358	1065	
II-152				955	650	
II-153				872	283	
II-154				2122	904	
II-155		284	633	263	107	
II-156				390	226	
II-157				339	136	
II-158				374	84	
II-159				131	356	
II-160				6852	7606	
II-161				1022	472	
II-162			411	980	401	
II-163				649	1087	
II-164			1072	287	246	
II-165		427		529	303	
II-166				551	863	
II-167				1337	6428	
II-168			176	154	193	
II-169				316	553	
II-170				121	270	
II-171				1534	593	
II-173				805	1228	
II-174		341		385	139	

Прим. №	MKN1 (анализ 1) IC ₅₀ (нМ)	MKN1 (анализ 2) IC ₅₀ (нМ)	MKN1 (анализ 3) IC ₅₀ (нМ)	SK-CO-1 IC ₅₀ (нМ)	LOVO IC ₅₀ (нМ)	A375 IC ₅₀ (нМ)
II-175				936	823	
II-176				2061	2683	
II-177				45	694	
II-178				149	624	
II-182	24		12	9	38	
II-183			41	7	9	
II-184		227	68	249	325	
II-185		>949	1901	1290	714	
II-186		313	260	880	357	
II-187		383	357	457	429	
II-189	19		18	45	39	
II-191				3	13	
II-192	25	26	9	4	32	
II-193			17	3	12	
II-194	20		25	11	13	
II-195			22	4	12	
II-196			17	4	15	
II-197			16	4	14	
II-198			15	3	25	
II-199			51	17	34	
II-200			11	5	15	
II-201	20		14	9	33	
II-202			27	6	103	
II-203		41	63	12	70	
II-204		33	48	14	46	
II-205			33	31	22	
II-206			34	11	31	
II-207			785	1256	310	
II-208		451	245	398	334	
II-209			670	1391	493	
II-210			37	3	35	
II-211			22	4	40	
II-212			17	4	35	
II-213			12	7	117	
II-214				5353		

Анализ фосфорилирования ERK

Анализы фосфорилирования ERK используют для изучения действенности, с которой соединения ингибируют опосредованную KRAS G12C сигнальную трансдукцию в KRAS G12C мутантной линии опухолевых клеток человека *in vitro*. Это демонстрирует молекулярный механизм действия соединений в

соответствии с изобретением путем вмешательства в каскад сигнальной трансдукции белка RAS G12C. Низкие значения IC_{50} в данных условиях анализа указывают на высокую действенность соединений в соответствии с изобретением. Следует отметить, что соединения в соответствии с изобретением демонстрируют ингибирующий эффект на фосфорилирование ERK в KRAS G12C мутантной линии опухолевых клеток человека, таким образом подтверждая молекулярный механизм действия соединений на сигнальную трансдукцию белка RAS G12C.

Анализы фосфорилирования ERK проводят с использованием следующих линий клеток человека:

NCI-H358 (ATCC (ATCC CRL-5807): рак легких человека с мутацией KRAS G12C (→ анализ 1) и NCI-H358_Cas9_SOS2, т.е. та же клеточная линия, в которой SOS2 является нокаутным (→ анализ 2). Векторы, содержащие сконструированные последовательности ДНК для продуцирования гРНК для нокаута белка SOS2 получают от Sigma-Aldrich. Для создания клеточной линии NCI-H358 с нокаутом SOS2, клетки NCI-H358, экспрессирующие эндонуклеазу Cas9, трансфицируют реагентом XtremeGene9 и соответствующими плазмидами. Эффективность трансфекции подтверждают измерением GFP-положительных клеток с использованием клеточного анализатора. GFP-положительные клетки собирают и дополнительно выращивают. Эти GFP-положительные популяции клеток разбавляют по одной клетке, и SOS2 нокаут-клоны идентифицируют с помощью вестерн-блоттинга и анализа геномного секвенирования ДНК.

Материалы, используемые для анализа:

Среда RPMI-1640 (ATCC® 30-2001™)

Фетальная бычья сыворотка (FBS) от HyClone (SH30071.03)

Заменимые аминокислоты от Thermo Fischer Scientific (11140035)

Пируват от Thermo Fischer Scientific (11360039)

Глутамакс от Thermo Fischer Scientific (35050061)

384-луночные планшеты от Greiner Bio-One (781182)

Proxiplate™ 384 от PerkinElmer Inc. (6008280)

Набор реактивов AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (ALSU-PERK-A500) EGF от Sigma (E4127)

Акцепторная смесь: акцепторные гранулы Protein A от PerkinElmer (6760137M)

Донорная смесь: донорные гранулы AlphaScreen, покрытые стрептавидином, от PerkinElmer (6760002)

Траметиниб

Стауроспорин от Sigma Aldrich (S6942)

5 *Настройка анализа:*

Клетки высевают по 40,000 клеток на лунку в 60 мкл RPMI с 10% FBS, заменимыми аминокислотами, пируватом и глутамаксом в планшетах Greiner TC 384. Клетки инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре и затем инкубируют в течение ночи в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере. Затем добавляют 60 нл раствора соединения (10 мМ исходный ДМСО раствор), используя прибор Labcyte Echo 550. После 1 ч инкубации в вышеуказанном инкубаторе среду удаляют после центрифугирования и клетки лизируют путем добавления 20 мкл 1.6-кратного лизирующего буфера из набора реактивов от AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) с добавлением ингибиторов протеаз, 100 нМ траметиниб + 100 нМ стауроспорин. После 20 минут инкубации при комнатной температуре при встряхивании, 6 мкл каждого образца лизата переносят в 384-луночный планшет Proxiplate и анализируют на pERK (Thr202/Tyr204) с помощью набора для анализа AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204). 3 мкл акцепторной смеси и 3 мкл донорной смеси добавляют при слабом освещении и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре в темноте, прежде чем измерять сигнал на многоканальном ридере PerkinElmer Envision HTS. Необработанные данные импортируют и анализируют с использованием программного обеспечения MegaLab компании Boehringer Ingelheim (подгонка кривой с помощью программы PRISM, GraphPad Inc.).

25 По аналогии описанный анализ (восстановление pERK; SureFire) можно проводить на дополнительных клеточных линиях, несущих различные мутации KRAS или KRAS дикого типа, что позволяет измерять и определять активность соединений на различных дополнительных аллелях KRAS на клеточном фоне.

Анализ метаболической (микросомальной) стабильности

30 Метаболическую деградацию тестируемого соединения анализируют при 37°C с помощью объединенных микросом печени (мыши (MLM), крысы (RLM) или человека (HLM)). Конечный инкубационный объем 48 мкл в каждую точку времени содержит трис-буфер (pH 7.5; 0.1 M), хлорид магния (6.5 mM), микросомальный белок (0.5 мг/мл для образцов от мыши/крысы, 1 мг/мл для

образцов от человека) и тестируемое соединение в конечной концентрации 1 мкМ. После короткого периода предварительной инкубации при 37°C, реакции инициируют путем добавления 12 мкл бета-никотинамид-адениндинуклеотидфосфата в восстановленной форме (NADPH, 10 мМ) и завершают
 5 путем переноса аликвоты в растворитель в разные точки времени (0, 5, 15, 30, 60 мин). Кроме того, NADPH-независимую деградацию, прекращаемую в последнюю точку времени путем добавления ацетонитрила, отслеживают в инкубационных образцах без NADPH. Погашенные инкубационные образцы осаждают центрифугированием (4,000 об/мин, 15 мин). Аликвоту супернатанта
 10 анализируют с помощью ЖХ-МС/МС для количественного определения концентрации исходного соединения в отдельных образцах.

Собственный клиренс *in vitro* ($CL_{int, in vitro}$) рассчитывают по динамике исчезновения тестируемого лекарственного препарата во время микросомальной инкубации. Каждый график подгоняют к константе скорости элиминации
 15 первого порядка как $C(t) = C_0 \cdot \exp(-ke \cdot t)$, где $C(t)$ и C_0 означают концентрации неизмененного тестируемого лекарственного препарата во время инкубации t и во время предварительной инкубации, и ke означает константу скорости исчезновения неизмененного лекарственного препарата. После этого значения $CL_{int, in vitro}$ (мкл $\text{мин}^{-1} \cdot \text{количество белка}$) преобразуют в прогнозируемые
 20 значения $CL_{int, in vivo}$ (мл $\text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) на основании параметров инкубации в соответствии с уравнением $CL_{int, in vivo} = CL_{int, in vitro} \times (\text{инкубационный объем (мл)} / \text{количество белка (мг)}) \times (\text{количество белка (мг)} / \text{г ткани печени}) \times (\text{масса печени} / \text{масса тела})$.

Для лучшего сравнения между видами прогнозируемый клиренс выражают
 25 в процентах от кровотока в печени [% QH] (мл $\text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$) у отдельных видов. Как правило, желательна высокая стабильность (соответствующая низкому % QH) соединений среди видов.

Таблица 78 показывает данные метаболической стабильности, полученные с помощью раскрытого анализа в HLM для выбора соединений (I) в
 30 соответствии с изобретением.

Таблица 78:

Прим. №	HLM QH [%]
I-1	79
I-2	44
I-3	<24
I-4	<24
I-5	<24
I-6	<24
I-7	<24
I-8	<24
I-9	<24
I-10	30
I-11	<24
I-12	36
I-13	<24
I-15	38
I-16	31
I-17	56
I-18	48
I-19	<24
I-20	30
I-21	44
I-22	37
I-23	45
I-24	<24
I-25	<24
I-26	<24
I-27	<24
I-28	<24
I-29	27
I-30	<24
I-31	<24
I-32	45
I-33	<24
I-34	<24
I-35	32
I-37	51
I-39	39
I-40	42
I-41	<24
I-42	42
I-43	<24
I-44	<24
I-45	45
I-48	51
I-49	40
I-50	44
I-53	56

Прим. №	HLM QH [%]
I-54	52
I-55	56
I-56	25
I-58	34
I-59	<24
I-60	<24
II-6	<24
II-7	<24
II-8	<24
II-10	<24
II-11	<24
II-12	<24
II-13	<24
II-14	<24
II-15	<24
II-16	<24
II-17	63
II-18	58
II-19	30
II-20	<24
II-21	<24
II-23	<24
II-24	<24
II-25	<24
II-26	<24
II-27	44
II-28	51
II-30	<24
II-31	42
II-32	<24
II-33	<24
II-34	<24
II-35	<24
II-36	<24
II-37	<24
II-38	<24
II-39	52
II-40	<24
II-41	<24
II-42	<24
II-43	<24
II-44	31
II-46	27
II-47	<24
II-48	<24
II-49	<24

Прим. №	HLM QH [%]
II-50	52
II-51	37
II-52	<24
II-53	46
II-54	28
II-55	<24
II-56	<24
II-57	<24
II-58	46
II-59	<24
II-60	27
II-61	<24
II-62	58
II-63	<24
II-64	27
II-65	<24
II-66	<24
II-67	<24
II-68	<24
II-69	<24
II-70	61
II-71	<24
II-72	41
II-73	53
II-74	<24
II-75	38
II-76	31
II-77	34
II-78	35
II-79	45
II-80	30
II-81	<24
II-82	<24
II-83	72
II-84	<24
II-85	47
II-86	35
II-87	<24
II-88	26
II-89	<24
II-90	<24
II-91	46
II-92	<24
II-93	44
II-94	48
II-95	37

Прим. №	HLM QH [%]
II-96	<24
II-97	<24
II-98	<24
II-99	<24
II-100	28
II-101	31
II-102	51
II-103	<24
II-104	<24
II-106	44
II-107	45
II-108	59
II-109	<24
II-110	47
II-111	<24
II-112	<24
II-113	43
II-114	34
II-115	<24
II-116	75
II-117	<24
II-118	25
II-119	<24
II-120	47
II-121	39
II-122	35
II-123	28
II-124	37
II-125	<24
II-126	25
II-127	<24
II-128	<24
II-129	<24
II-130	<24
II-131	<24
II-132	36
II-133	<24
II-134	34
II-135	54
II-140	<24
II-141	28
II-143	57
II-144	75
II-148	52
II-149	45
II-150	64

Прим. №	HLM QH [%]
II-151	59
II-152	58
II-153	58
II-154	76
II-155	70
II-156	65
II-157	69
II-158	73
II-159	40
II-160	31
II-161	<24
II-162	<24
II-164	<24
II-165	61
II-166	<24
II-167	<24
II-168	62
II-169	39
II-170	33
II-171	32
II-172	51
II-173	<24
II-174	39
II-175	63
II-176	63
II-177	<24
II-178	<24
II-182	35
II-183	75
II-184	60
II-186	49
II-187	46
II-189	<24
II-191	32
II-192	30
II-193	31
II-194	30
II-195	44
II-196	75
II-197	69
II-198	63
II-199	67
II-200	65
II-201	41
II-202	<24
II-203	<24

Прим. №	HLM QH [%]
II-204	<24
II-205	<24
II-206	<24
II-207	40
II-208	48
II-209	40
II-210	<24
II-211	<24
II-212	<24
II-213	<24
II-214	<24

Анализ связывания с белками плазмы (РРВ)

Связывание тестируемых соединений с плазмой определяют с использованием равновесного диализа (ED) и количественной масс-спектрометрии, сопряженной с жидкостной хроматографией (ЖХ-МС). Вкратце, ED выполняют с помощью устройств для диализа, состоящих из двух камер, разделенных полупроницаемой мембраной с номинальным отсечением по молекулярной массе 5-10 кД/моль. Одну камеру заполняют 10% FCS в PBS, содержащем 1-10 мкмоль/л тестируемого соединения, а другую камеру заполняют забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS) с декстраном или без него. Диализные камеры инкубируют в течение 3-5 часов при 37°C. После инкубации белок осаждают из аликвот каждой камеры и концентрацию тестируемого соединения в супернатанте ячейки, содержащей плазму ($c_{\text{сыворотка}}$), и ячейки, содержащей буфер ($c_{\text{буфер}}$), определяют с помощью ЖХ-МС. Фракцию несвязанного тестируемого соединения (не связанного с плазмой) (f_n) рассчитывают в соответствии со следующим уравнением:

$$f_n[\%] = \frac{c_{\text{буфер}}}{c_{\text{плазма}}} \times 100$$

Таблица 79 показывает данные метаболической стабильности, полученные с помощью раскрытого анализа для выбора соединений (**I**) в соответствии с изобретением.

Таблица 79:

Прим. №	РРВ 10% FCS (%f _н)
I-1	53
I-2	69
I-3	68
I-5	51
I-6	94
I-7	36
I-8	77
I-9	80
I-10	70
I-11	33
I-12	46
I-13	21
I-14	10
I-15	8
I-16	55
I-17	24
I-18	61
I-19	48
I-20	58
I-21	83
I-22	38
I-23	20
I-24	19
I-25	35
I-26	23
I-27	21
I-28	30
I-29	54
I-30	46
I-31	53
I-32	48
I-33	31
I-34	54
I-37	26
I-39	7
I-40	51
I-43	73
I-44	22
I-45	14
I-48	12
I-49	15
I-50	14
I-53	5
I-54	9
I-55	6
I-56	32

Прим. №	РРВ 10% FCS (%f _н)
I-58	28
I-59	4
I-60	10
II-6	5
II-7	43
II-8	17
II-10	69
II-11	89
II-12	20
II-13	24
II-14	16
II-15	64
II-16	16
II-17	9
II-18	11
II-19	4
II-20	14
II-21	24
II-23	3
II-24	48
II-25	15
II-26	24
II-27	5
II-28	9
II-30	64
II-31	63
II-32	31
II-33	68
II-34	37
II-35	77
II-36	57
II-37	71
II-38	54
II-39	17
II-40	53
II-41	10
II-42	10
II-43	11
II-44	39
II-45	61
II-47	34
II-48	62
II-49	36
II-50	38
II-51	39
II-52	48

Прим. №	РРВ 10% FCS (%f _н)
II-53	29
II-54	30
II-55	26
II-56	48
II-57	50
II-58	31
II-59	64
II-60	20
II-61	26
II-62	18
II-63	6
II-64	23
II-65	3
II-66	41
II-67	23
II-68	9
II-69	45
II-70	44
II-71	59
II-72	10
II-73	22
II-74	48
II-75	16
II-76	61
II-77	16
II-78	49
II-79	15
II-80	23
II-81	52
II-82	66
II-83	18
II-84	0
II-85	8
II-86	34
II-87	26
II-88	20
II-89	0
II-90	1
II-91	8
II-92	9
II-93	5
II-94	31
II-95	53
II-96	25
II-97	13
II-98	1

Прим. №	РРВ 10% FCS (%f _н)
II-99	11
II-100	28
II-101	23
II-102	4
II-103	7
II-104	18
II-105	7
II-106	20
II-107	24
II-108	42
II-109	18
II-110	1
II-111	11
II-112	41
II-113	39
II-114	7
II-115	43
II-116	35
II-117	19
II-118	8
II-119	4
II-120	24
II-121	40
II-122	44
II-123	11
II-124	40
II-125	13
II-126	38
II-127	8
II-128	6
II-129	23
II-130	3
II-131	1
II-132	31
II-133	4
II-134	31
II-135	6
II-141	60
II-143	18
II-144	11
II-148	25
II-149	17
II-150	13
II-151	24
II-152	8
II-153	14

Прим. №	РРВ 10% FCS (%f _н)
II-154	10
II-155	4
II-156	4
II-157	3
II-158	4
II-159	21
II-160	53
II-161	37
II-162	69
II-163	61
II-164	54
II-165	16
II-166	22
II-167	26
II-168	47
II-170	32
II-171	23
II-173	41
II-174	17
II-175	2
II-176	1
II-177	56
II-178	46
II-182	13
II-183	4
II-184	10
II-185	2
II-186	8
II-187	14
II-189	16
II-191	3
II-192	24
II-193	20
II-194	8
II-195	24
II-196	1
II-197	4
II-198	6
II-199	7
II-200	3
II-201	7
II-202	5
II-203	4
II-204	3
II-205	6
II-206	5

Прим. №	РРВ 10% FCS (%f _н)
II-207	9
II-208	15
II-209	6
II-210	2
II-211	2
II-212	5
II-213	2
II-214	81

Анализ суицидного ингибирования CYP3A4 (МВИ 3А4):

Зависимое от времени ингибирование CYP3A4 анализируют на микросомах печени человека (0.02 мг/мл) с мидазоламом (15 мкМ) в качестве субстрата. Тестируемые соединения и контроль - воду (лунки без тестируемого соединения) предварительно инкубируют в присутствии NADPH (1 мМ) с микросомами печени человека (0.2 мг/мл) при концентрации 25 мкМ в течение 0 мин и 30 мин. После предварительной инкубации, инкубат разбавляют 1:10, и для основной инкубации (15 мин) добавляют субстрат мидазолам. Основную инкубацию гасят ацетонитрилом и количественно определяют образование гидроксимидазолама с помощью ЖХ/МС-МС. В качестве регистрируемого показателя используют образование гидроксимидазолама в результате 30 мин предварительной инкубации по сравнению с образованием гидроксимидазолама в результате 0 мин предварительной инкубации. Значения менее 100% означают, что субстрат мидазолам метаболизируется в меньшей степени при 30 мин предварительной инкубации по сравнению с предварительной инкубацией в течение 0 мин. В целом желательны слабые эффекты после 30 мин предварительной инкубации (соответствующие значениям, близким к 100%/ не отличающимся от значений, определенных с контролем - водой).

Таблица 80 показывает данные, полученные с помощью раскрытого анализа для выбора соединений (I) в соответствии с изобретением.

Таблица 80:

Прим. №	МВИ 3А4 [%]
I-2	36
I-3	51
I-4	64
I-5	34
I-6	79
I-8	25
I-10	72
I-11	78
I-12	56
I-13	48
I-14	83
I-18	58
I-20	85
I-21	40
I-23	57
I-24	73
I-26	71
I-27	50
I-28	77
I-30	77
I-31	67
I-32	41
I-33	73
I-34	67
I-37	45
I-39	37
I-40	37
I-41	68
I-43	64
II-6	54
II-10	80
II-12	78
II-13	70
II-14	83
II-15	76
II-20	63
II-21	77
II-25	77
II-26	58
II-27	71
II-31	65
II-32	79
II-34	83
II-37	81
II-42	63
II-43	70

Прим. №	МВИ 3А4 [%]
II-44	71
II-46	91
II-48	84
II-49	75
II-50	54
II-53	80
II-54	31
II-55	88
II-56	73
II-57	61
II-58	68
II-59	80
II-62	53
II-63	74
II-66	71
II-67	72
II-68	74
II-69	94
II-70	64
II-71	79
II-73	52
II-74	81
II-75	57
II-76	73
II-78	48
II-81	62
II-82	73
II-85	52
II-86	68
II-87	64
II-88	77
II-89	73
II-91	68
II-94	71
II-95	68
II-96	85
II-97	76
II-98	74
II-99	78
II-103	53
II-104	78
II-105	79
II-106	61
II-107	58
II-109	63
II-110	67

Прим. №	МВИ 3А4 [%]
II-111	76
II-112	81
II-114	85
II-117	77
II-118	45
II-119	52
II-120	71
II-121	56
II-122	68
II-123	64
II-125	68
II-126	56
II-127	74
II-128	60
II-129	74
II-130	67
II-132	70
II-134	76
II-141	88
II-144	60
II-148	55
II-149	42
II-150	49
II-153	49
II-162	84
II-169	66
II-170	70
II-171	63
II-173	82
II-177	72
II-192	49
II-193	61
II-195	56

Измерение растворимости (метод осаждения из раствора ДМСО)

10 мМ исходный раствор тестируемого соединения в ДМСО используют для определения его растворимости в воде. ДМСО раствор разбавляют водной средой (буфер Макилвейна с рН=4.5 или 6.8) до конечной концентрации 250 мкМ. После встряхивания в течение 24 ч при температуре окружающей среды, возможно образовавшийся осадок удаляют путем фильтрования. Концентрацию тестируемого соединения в фильтрате определяют с помощью методов ЖХ-УФ путем калибровки сигнала по сигналу эталонного раствора при полном растворении тестируемого соединения в смеси ацетонитрил/вода (1:1) с известной концентрацией.

Таблица 81 показывает данные, полученные с помощью раскрытого анализа для выбора соединений (**I**) в соответствии с изобретением.

Таблица 81:

Прим. №	растворимость [мкг/мл] рН 4,5	растворимость [мкг/мл] рН 6,8
I-1	>125	101
I-2	>142	>131
I-3	>173	>176
I-4	>148	>140
I-5	>138	>123
I-6	>147	>144
I-7	>139	>133
I-8	>146	116
I-9	>149	>147
I-10	>141	>136
I-11	>141	112
I-12	>152	125
I-13	>148	>150
I-14	41	<1
I-15	1	<1
I-16	>118	82
I-18	>121	91
I-19	48	14
I-20	>157	98
I-21	110	33
I-22	112	104
I-23	106	<1
I-24	68	<1
I-25	>170	44
I-27	67	1
I-28	93	8
I-29	>114	82
I-30	>150	>141
I-31	>128	118
I-32	100	14
I-33	8	4
I-34	>135	92
I-35	3	<1
I-37	>149	17
I-39	>147	<1
I-41	>137	118
I-42	>141	99
I-43	>346	>306
I-45	>148	>86
I-48	>161	7
I-49	>154	43
I-50	>139	95
I-53	>152	5
I-54	16	<1

Прим. №	растворимость [мкг/мл] рН 4,5	растворимость [мкг/мл] рН 6,8
I-55	>162	5
I-56	108	97
I-58	>128	94
I-59	>150	15
I-60	>158	>161
II-6	<1	<1
II-7	>141	>134
II-8	>141	>132
II-10	>143	>135
II-11	>150	>141
II-12	>143	>137
II-13	>139	>147
II-14	>151	123
II-15	>144	>130
II-16	>147	>132
II-17	>147	20
II-18	>146	8
II-19	89	<1
II-20	83	33
II-21	80	34
II-23	75	<1
II-24	<1	<1
II-25	124	73
II-26	>194	62
II-27	108	<1
II-28	>133	<1
II-30	>136	>125
II-31	>151	>133
II-32	>121	117
II-34	>146	114
II-36	>146	>140
II-37	>152	>152
II-40	>140	>133
II-41	>138	>130
II-42	119	9
II-43	121	9
II-44	>115	104
II-45	>135	>118
II-46	>150	>150
II-47	>162	>145
II-48	>164	>149
II-49	>141	114
II-50	>144	>135
II-51	>138	>133

Прим. №	растворимость [мкг/мл] рН 4,5	растворимость [мкг/мл] рН 6,8
II-54	>134	>122
II-55	>172	>161
II-56	>144	>146
II-57	109	101
II-58	>124	2
II-59	>133	>123
II-60	>140	102
II-61	111	41
II-62	>129	<1
II-63	<1	<1
II-64	40	8
II-65	7	<1
II-66	>117	112
II-67	98	41
II-68	79	5
II-69	108	76
II-70	109	94
II-71	>112	82
II-72	>146	89
II-73	>124	88
II-74	57	29
II-75	>122	91
II-76	>122	104
II-77	>143	>134
II-78	41	3
II-79	>154	102
II-81	114	84
II-82	102	72
II-83	<1	<1
II-84	<1	<1
II-85	38	3
II-86	112	60
II-89	2	<1
II-91	118	<1
II-93	97	20
II-94	>126	>122
II-95	>134	>121
II-96	107	2
II-97	40	<1
II-98	83	<1
II-99	115	84
II-100	120	57
II-101	88	2
II-102	24	<1

Прим. №	растворимость [мкг/мл] рН 4,5	растворимость [мкг/мл] рН 6,8
II-103	53	<1
II-104	3	<1
II-105	3	<1
II-106	107	13
II-107	>162	<1
II-109	117	61
II-110	3	<1
II-111	22	<1
II-112	>139	121
II-113	>173	107
II-114	41	<1
II-117	>183	>147
II-118	32	<1
II-119	<1	<1
II-120	106	<1
II-121	109	69
II-122	122	98
II-123	<1	<1
II-124	>148	108
II-125	<1	<1
II-126	123	104
II-127	>127	39
II-128	>130	42
II-129	>130	15
II-130	<1	<1
II-132	117	100
II-133	3	<1
II-134	116	105
II-135	19	<1
II-140	82	8
II-141	123	83
II-142	86	10
II-143	>123	91
II-144	105	<1
II-148	>146	<1
II-149	>164	<1
II-150	>149	57
II-151	>161	<1
II-152	>132	61
II-153	>135	103
II-154	>144	17
II-155	>153	3
II-156	>142	<1
II-157	>147	<1

Прим. №	растворимость [мкг/мл] рН 4,5	растворимость [мкг/мл] рН 6,8
II-158	>150	<1
II-159	125	125
II-162	>140	>137
II-163	>137	>133
II-164	>164	>137
II-165	>142	49
II-166	>152	>147
II-167	>153	>142
II-168	>139	>128
II-169	>124	13
II-170	118	24
II-171	>150	>148
II-173	>144	>146
II-174	>149	115
II-175	>158	<1
II-176	>140	<1
II-177	>130	125
II-178	127	110
II-182	>148	86
II-183	113	4
II-184	>158	>147
II-185	>147	8
II-186	>140	22
II-187	>140	119
II-189	>152	103
II-191	73	12
II-192	124	59
II-193	15	<1
II-194	116	31
II-195	131	71
II-196	94	<1
II-197	>173	5
II-198	12	<1
II-199	>163	9
II-200	>163	4
II-201	>128	6
II-202	>166	58
II-203	>159	65
II-204	4	5
II-206	17	2
II-207	>134	<1
II-209	>150	<1
II-210	5	<1
II-211	20	4

Прим. №	растворимость [мкг/мл] рН 4,5	растворимость [мкг/мл] рН 6,8
II-212	16	<1
II-213	23	2
II-214	>121	>151

Анализ Caco-2

Анализ обеспечивает информацию о способности соединения проходить через клеточную мембрану, о степени всасывания при пероральном введении, а также о том, активно ли соединение транспортируется посредством переносчиков поглощения и/или эффлюкса. Используют измерения проницаемости поляризованных монослоев сливающихся клеток Caco-2, выращенных на проницаемых подложках для фильтров (Corning, каталожный № 3391). 10 мкМ раствор тестируемого соединения в аналитическом буфере (128.13 мМ NaCl, 5.36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1.8 мМ CaCl₂, 4.17 мМ NaHCO₃, 1.19 мМ Na₂HPO₄, 0.41 мМ NaH₂PO₄, 15 мМ 2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота (HEPES), 20 мМ глюкоза, рН 7.4) добавляют в донорную ячейку клеточной камеры, содержащей монослой клеток Caco-2 между донорной и приемной ячейкой. Приемная и донорная ячейки содержат 0.25% бычьего сывороточного альбумина (BSA) в аналитическом буфере. Пассивную диффузию и/или активный перенос соединений через монослой измеряют как в направлении от апикального к базолатеральному (a-b), так и от базолатерального к апикальному (b-a). a-b проницаемость (P(каж)AB) представляет всасывание лекарственного препарата из кишечника в кровь, а b-a проницаемость (P(каж)BA) представляет выделение лекарственного препарата из крови обратно в кишечник посредством как пассивной проницаемости, так и активных механизмов переноса, опосредованных переносчиками эффлюкса и поглощения, которые экспрессируются на клетках Caco-2. После предварительной инкубации в течение 25-30 мин при 37°C, в заранее определенные точки времени (0, 30, 60 и 90 мин), отбирают образцы из приемной и донорной ячеек, соответственно. Концентрации тестируемых соединений в образцах измеряют с помощью ВЭЖХ/МС/МС, причем образцы из донорной ячейки разбавляют 1:50 (об:об) аналитическим буфером, параметры образцов из приемной ячейки измеряют без разбавления.

Значения кажущейся проницаемости в направлениях a-b (P(каж)AB) и b-a (P(каж)BA) рассчитывают в соответствии с формулой:

$$P(\text{каж}) [\text{см}/\text{с}] = \frac{1}{A \cdot C_{\text{дон}}} \cdot \frac{V_{\text{прием}} \cdot \Delta C_{\text{прием}}}{\Delta t}$$

$V_{\text{прием}}$ [мл] : объем буфера в приемной ячейке

$C_{\text{дон}}$ [мкмоль/мл]: концентрация тестируемого соединения в донорной ячейке в момент $t = 0$

$\Delta C_{\text{прием}}$: разница между концентрациями тестируемого соединения в приемной ячейке в начале и конце времени инкубации

5 Δt : Время инкубации

$V_{\text{прием}} \cdot \Delta C_{\text{прием}} / \Delta t$ [мкмоль/мин]: количество соединения, переносимое в приемную ячейку за единицу времени

A [см²]: поверхность фильтра

10 Значения коэффициента эффлюкса (ER) для Caco-2 рассчитывают как соотношение $P(\text{каж})_{\text{BA}} / P(\text{каж})_{\text{AB}}$.

Таблица 82 показывает данные, полученные с помощью раскрытого анализа для выбора соединений (**I**) в соответствии с изобретением.

Таблица 82:

Прим. №	Сасо ER	Сасо P(каж.) АВ ($\times 10^{-6}$ см/сек)
I-2	17.5	1.2
I-3	20.8	1.2
I-4		<4.8
I-5	29.0	1.1
I-6	15.0	2.9
I-10		<2.1
I-11		<4.1
I-12	70.2	0.5
I-13	49.8	0.4
I-14	0.8	
I-18	1.2	17.0
I-20	4.9	4.3
I-21	6.8	5.1
I-22	1.9	18.0
I-23	1.5	9.2
I-26	10.7	3.0
I-27	1.1	
I-30	18.5	2.0
I-31	13.9	2.3
I-34	9.2	3.6
I-37	2.0	12.0
I-39	0.6	
I-43	6.7	2.6
I-45	3.1	11.0
I-49	2.9	10.0
I-50	1.7	
I-56	10.4	
I-58	3.4	14.0
II-6	3.8	
II-7	21.5	1.3
II-8	12.7	1.1
II-10	68.0	0.3
II-12	12.1	
II-13	21.4	1.4
II-14	32.3	1.0
II-15	5.3	
II-16	33.3	0.5
II-20	3.3	11.1
II-21	6.6	3.5
II-25	22.7	1.1
II-26	5.8	11.0
II-27	0.7	11.0

Прим. №	Сасо ER	Сасо P(каж.) АВ ($\times 10^{-6}$ см/сек)
II-31		<0.1
II-32	76.6	0.3
II-33	52.3	0.4
II-34	37.8	0.4
II-35		<0.5
II-37	121.1	0.2
II-38	104.5	0.2
II-40	39.7	0.8
II-42	2.0	
II-43	1.2	10.0
II-44	1.5	15.0
II-46	28.8	0.8
II-48	32.2	0.6
II-49	10.8	4.7
II-50	111.1	0.3
II-53	22.0	1.5
II-54		<1.1
II-55	5.4	3.5
II-56	2.3	7.5
II-57	43.3	0.7
II-58	1.2	13.0
II-59	37.2	0.9
II-62	0.3	19.0
II-66		<2.9
II-68	1.2	5.8
II-69	5.4	4.1
II-70	1.4	17.0
II-71	63.3	0.5
II-75	5.0	5.0
II-76	3.7	6.5
II-81	23.0	2.0
II-82	9.2	2.5
II-85	1.2	
II-86	0.8	12.0
II-87		<1.7
II-88	1.8	12.0
II-89		<10.0
II-91	1.6	9.0
II-94	2.1	13.0
II-95	2.2	12.0
II-96	7.3	6.5
II-97		<9.7

Прим. №	Сасо ER	Сасо P(каж.) АВ ($\times 10^{-6}$ см/сек)
II-98	1.5	
II-99	23.6	1.1
II-101	7.0	2.0
II-104	4.2	
II-105	1.1	<10.0
II-106	1.1	15.0
II-107	2.4	10.0
II-109	7.4	3.5
II-110	0.5	
II-111	1.5	
II-112	5.6	5.9
II-113	30.9	1.1
II-114	0.9	
II-117	20.7	1.4
II-118	0.7	
II-119	1.1	1.0
II-120	1.5	8.0
II-121	3.7	6.3
II-122	3.2	7.9
II-123	4.6	
II-124	33.7	1.0
II-125	1.3	
II-126	11.0	2.0
II-127	4.1	5.9
II-129	5.2	4.2
II-130	1.4	
II-131	0.9	
II-132	4.9	6.8
II-134	8.0	4.0
II-141	7.9	
II-143	7.3	4.5
II-144	0.7	15.0
II-148	3.3	12.0
II-149	1.2	
II-150	11.6	2.5
II-151	2.0	
II-152	16.8	3.1
II-153	30.0	1.2
II-155	2.9	
II-156	1.8	
II-157	0.7	
II-158	0.4	

Прим. №	Сасо ЕР	Сасо Р(каж.) АВ (х 10⁻⁶ см/сек)
П-161	47.6	0.4
П-162	57.6	0.3
П-164	138.5	0.1
П-165	2.5	
П-167	82.1	0.3
П-168	39.5	1.0
П-169	9.6	
П-170	7.0	3.3
П-171	8.2	3.0
П-173	19.9	8.7
П-174	5.8	
П-175	0.6	
П-177	51.9	0.5
П-182	5.5	7.1
П-184	2.3	
П-186	0.8	21.0
П-187	4.6	5.4
П-189	5.8	7.9
П-191	2.5	
П-192	2.5	10.0
П-193	8.1	3.7
П-194	2.6	11.0
П-195	4.5	6.2
П-201	1.8	18.0
П-202	3.6	4.4
П-206	16.8	
П-208	1.8	
П-209	0.8	
П-210	2.6	
П-211	2.2	
П-212	2.9	
П-213	2.6	

Примеры составов, которые приведены ниже, иллюстрируют настоящее изобретение без ограничения его объема:

Примеры фармацевтических составов

А) <u>Таблетки</u>		<u>в пересчете на таблетку</u>
5	активное вещество в соответствии с формулой (I)	100 мг
	лактоза	140 мг
	кукурузный крахмал	240 мг
	поливинилпирролидон	15 мг
	стеарат магния	5 мг
10		=====
		500 мг

Тонкоизмельченное активное вещество, лактозу и немного кукурузного крахмала смешивают вместе. Смесь просеивают, затем увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, замешивают, подвергают влажному гранулированию и сушат. Гранулы, оставшийся кукурузный крахмал и стеарат магния просеивают и смешивают вместе. Смесь прессуют для получения таблеток подходящей(-го) формы и размера.

В) <u>Таблетки</u>		<u>в пересчете на таблетку</u>
20	активное вещество в соответствии с формулой (I)	80 мг
	лактоза	55 мг
	кукурузный крахмал	190 мг
	микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
	поливинилпирролидон	15 мг
25	карбоксиметилкрахмал натрия	23 мг
	стеарат магния	2 мг
		=====
		400 мг

Тонкоизмельченное активное вещество, немного кукурузного крахмала, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают вместе, смесь просеивают и обрабатывают оставшимся кукурузным крахмалом и водой с образованием гранулята, который сушат и просеивают. Добавляют и

смешивают вместе карбоксиметилкрахмал натрия и стеарат магния, и смесь прессуют с образованием таблеток подходящего размера.

	<u>С) Таблетки</u>	<u>в пересчете на таблетку</u>
5	активное вещество в соответствии с формулой (I)	25 мг
	лактоза	50 мг
	микрокристаллическая целлюлоза	24 мг
	стеарат магния	1 мг
		<hr style="width: 50px; margin: 0 auto;"/>
10		100 мг

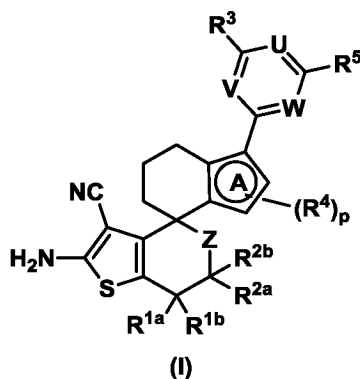
Активное вещество, лактозу и целлюлозу смешивают вместе. Смесь просеивают, затем увлажняют водой, замешивают, подвергают влажному гранулированию и сушат или подвергают сухому гранулированию, либо непосредственно окончательно смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетки подходящей(-го) формы и размера. При влажном гранулировании добавляют лактозу или целлюлозу и стеарат магния, и смесь прессуют с получением таблеток подходящей(-го) формы и размера.

	<u>D) Ампульный раствор</u>	
20	активное вещество в соответствии с формулой (I)	50 мг
	хлорид натрия	50 мг
	вода для инъекций	5 мл

Активное вещество растворяют в воде при собственном рН или необязательно при рН от 5,5 до 6,5 и добавляют хлорид натрия, чтобы сделать его изотоническим. Полученный раствор фильтруют от пирогенов и фильтрат переливают в асептических условиях в ампулы, которые затем стерилизуют и запаивают сплавлением. Ампулы содержат 5 мг, 25 мг и 50 мг активного вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



, где

5 R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{3-5} циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{3-5} циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

10 и/или, необязательно, один из R^{1a} или R^{1b} и один из R^{2a} или R^{2b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

Z означает $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

15 каждый R^{6a} и R^{6b} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галогена, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкила), $-N(C_{1-4}$ алкила) $_2$, C_{3-5} циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропановое кольцо;

20 n выбирают из группы, состоящей из 0, 1 и 2;

R^3 выбирают из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N_3$, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими,
25 одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^8$, $-NR^8R^8$, галогена, $-CN$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$ и $-C(O)NR^{10}R^{10}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила и 3-11 членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом;

W означает азот ($-N=$) или $-CH=$;

V означает азот ($-N=$) или $-CH=$;

U означает азот ($-N=$) или $-C(R^{11})=$;

R^{11} выбирают из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси;

кольцо **A** означает кольцо, выбранное из группы, состоящей из пиррола, фурана, тиофена, имидазола, пиразола, оксазола, изоксазола, тиазола, изотиазола и триазола;

каждый R^4 , если присутствует, независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкила)$, $-N(C_{1-4}алкила)_2$, $-CN$, C_{3-5} циклоалкила и 3-5 членного гетероциклила;

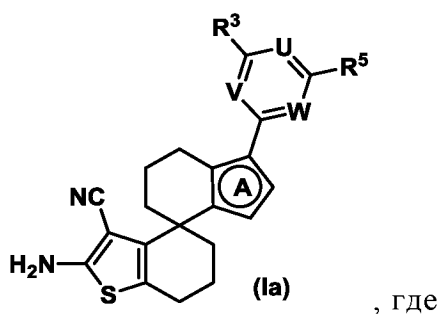
p выбирают из группы, состоящей из 0, 1, 2 и 3;

R^5 означает 3-11 членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или 5-6 членного гетероциклила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен циклопропиллом;

или R^5 означает $-O-C_{1-6}$ алкил, замещенный 3-11 членным гетероциклилом, где 3-11 членный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{12} ,

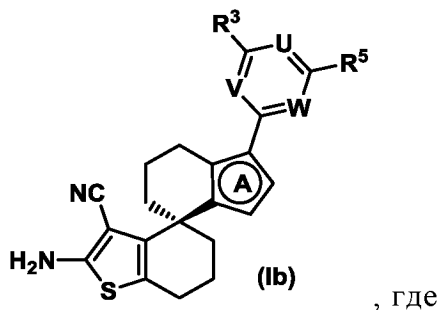
каждый R^{12} выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, галогена и 3-11 членного гетероциклила; или его соль.

2. Соединение формулы (Ia) или его соль



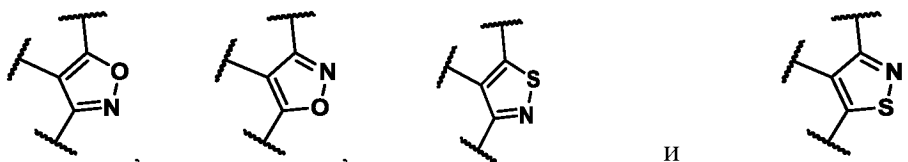
10 A, V, U, W, R^3 и R^5 являются такими, как определено в пункте 1.

3. Соединение формулы (Ib) или его соль



15 A, V, U, W, R^3 и R^5 являются такими, как определено в пункте 1.

4. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 3, где кольцо A выбирают из



5. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 4, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно и независимо замещены

5 одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из -OH, C_{1-6} алкокси, $-NR^8R^8$, галогена, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя =O;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,

10 C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{10}$

15 и $-C(O)NR^{10}R^{10}$;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила и 3-11 членного

20 гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом.

6. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 5, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из 3-11 членного гетероциклила и 5-10 членного гетероарила, где 3-11 членный гетероциклил и 5-10 членный

25 гетероарил все необязательно и независимо замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 ;

каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^8$, $-NR^8R^8$, галогена, -CN, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя =O;

каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода,

30 C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный

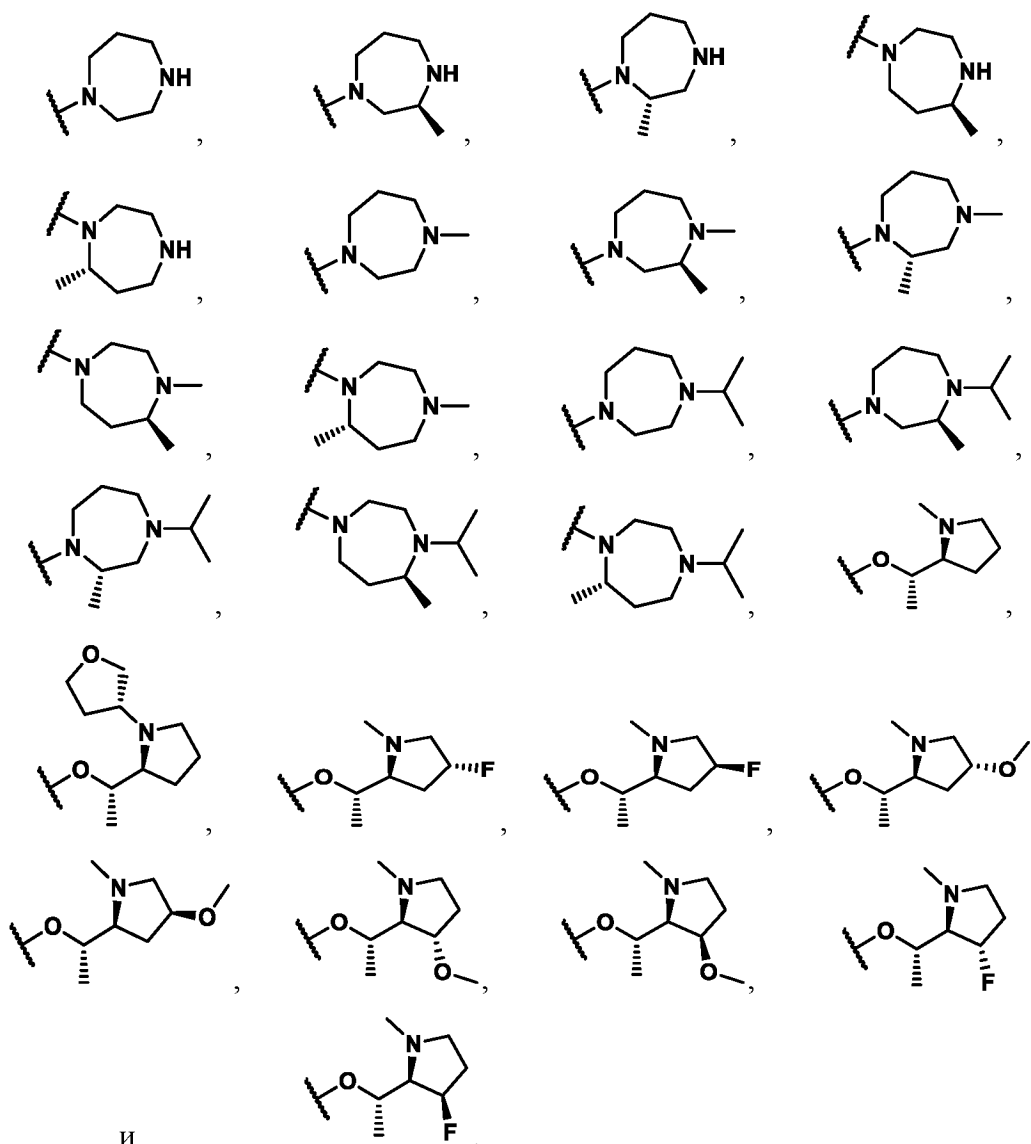
гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

каждый R^9 означает -ОН или C_{1-6} алкокси;

каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-11 членного гетероцикла и 5-10 членного гетероарила.

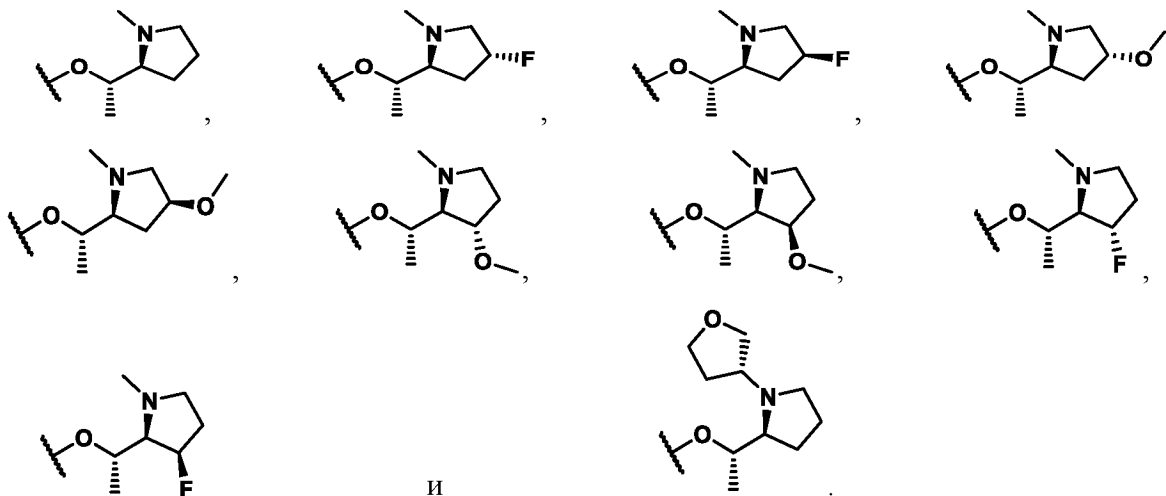
7. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 6, где

R^5 выбирают из группы, состоящей из



8. Соединение или его соль по пункту 7, где

R^5 выбирают из группы, состоящей из



9. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 8, где

5

W означает азот (-N=);

V означает азот (-N=)

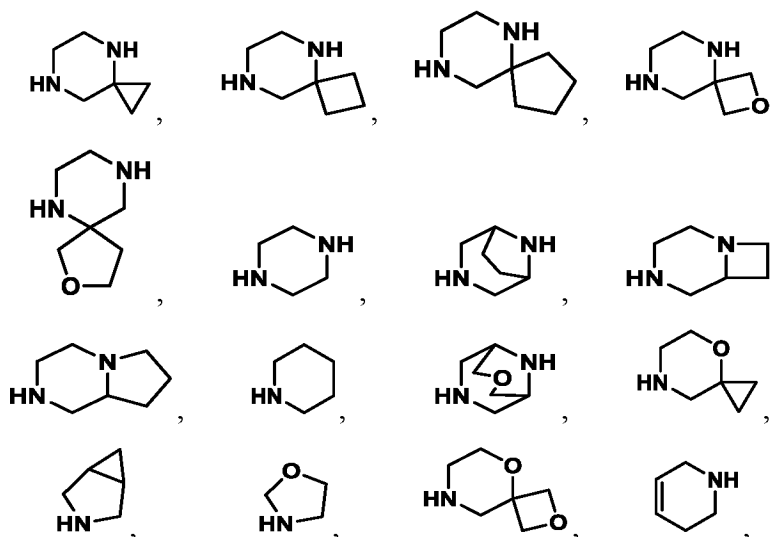
U означает =C(R^{11})-;

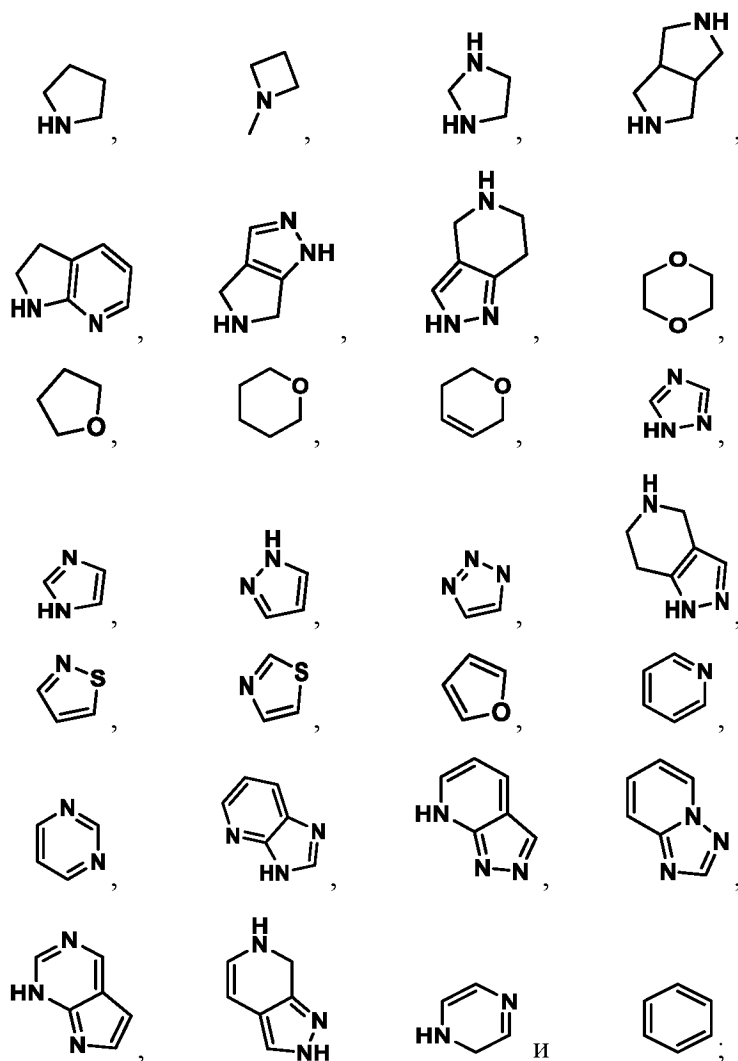
R^{11} выбирают из водорода, галогена и C_{1-4} алкокси.

10

10. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 9, где

R^3 выбирают из группы, состоящей из





каждая группа из которых присоединена к остальной части формулы (**I**) в любом положении кольца путем удаления атома водорода, и необязательно и независимо замещена одним или несколькими, одинаковыми или различными R^7 и/или R^8 , где

5 каждый R^7 независимо выбирают из группы, состоящей из $-OR^8$, $-NR^8R^8$, галогена, $-CN$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^8R^8$, $-NHC(=O)OR^8$ и двухвалентного заместителя $=O$;

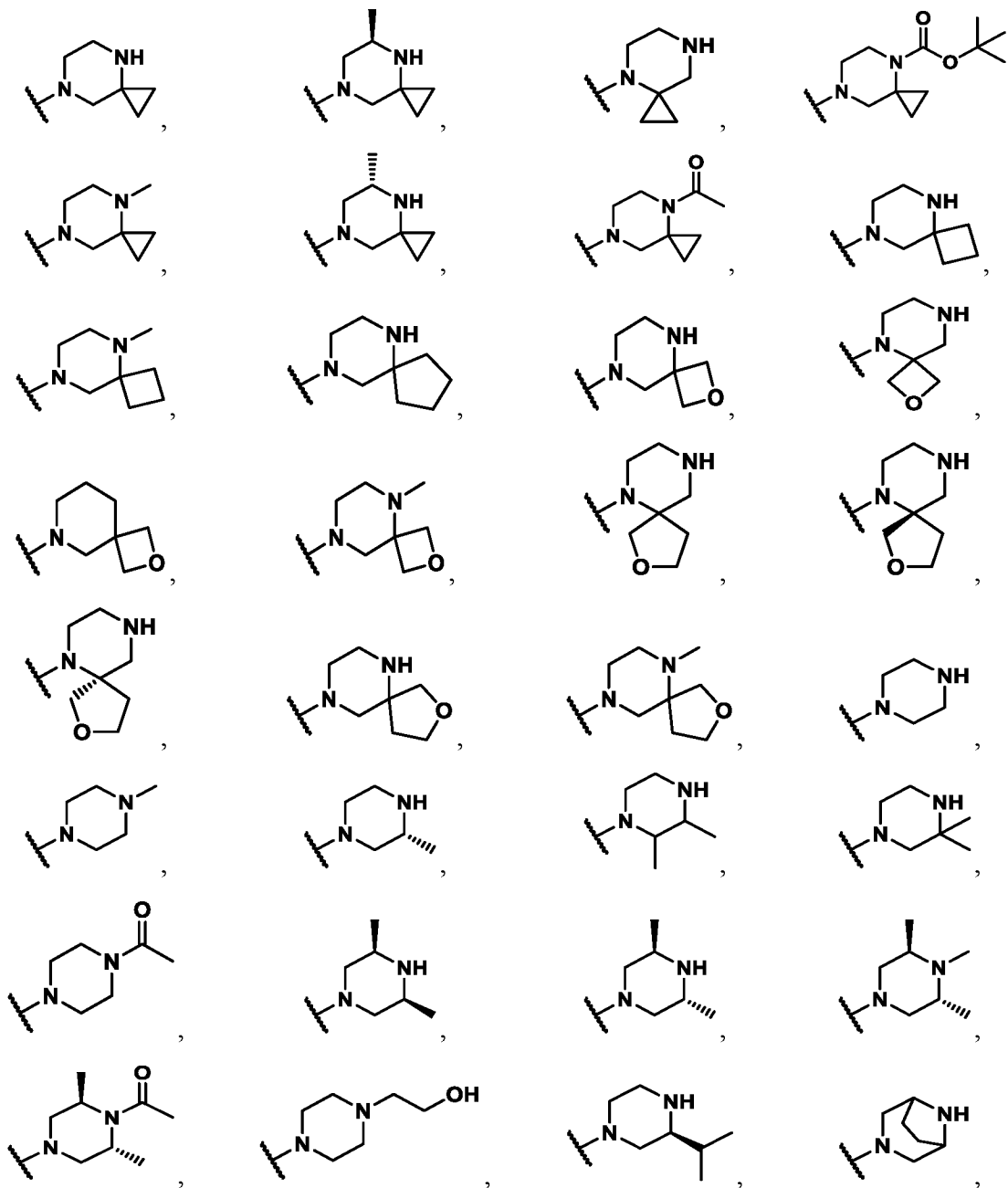
каждый R^8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-11 членного гетероциклила, C_{6-10} арила и 5-10 членного гетероарила, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11 членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10 членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^9 и/или R^{10} ;

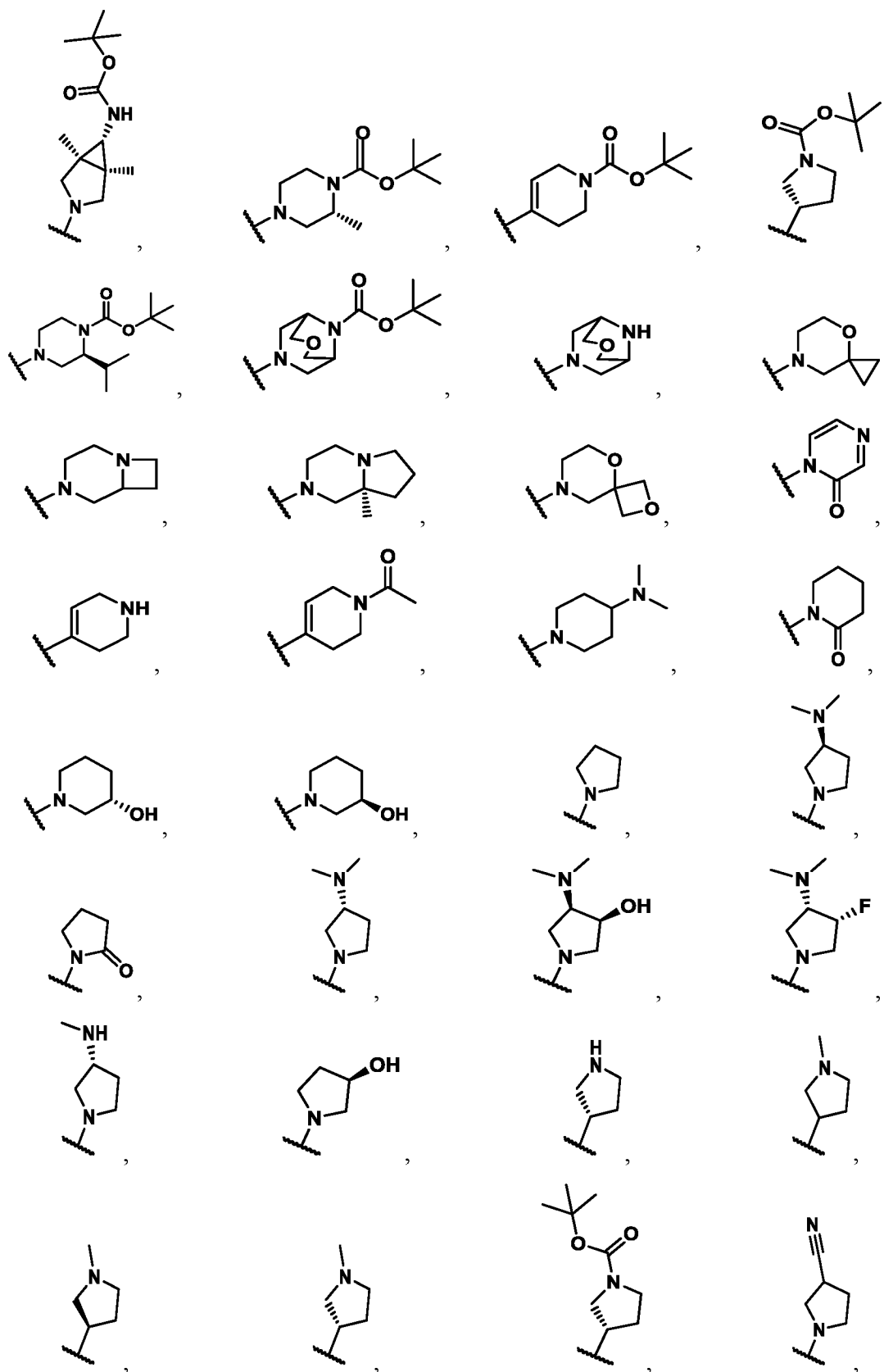
каждый R^9 означает $-OH$ или C_{1-6} алкокси;

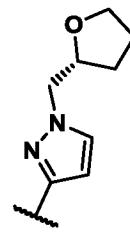
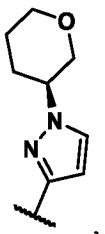
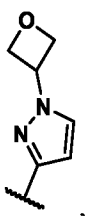
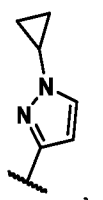
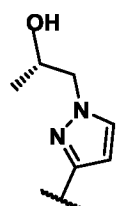
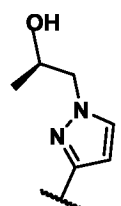
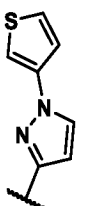
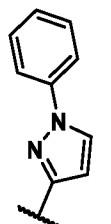
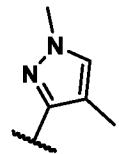
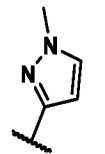
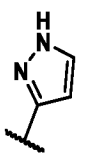
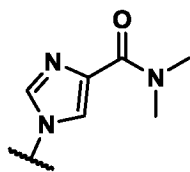
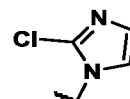
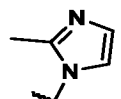
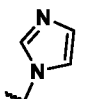
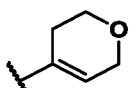
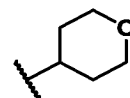
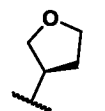
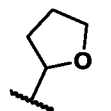
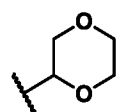
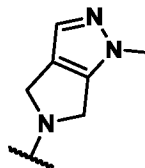
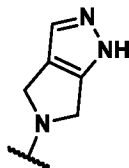
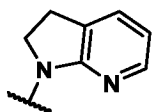
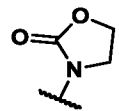
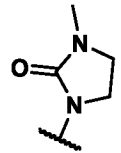
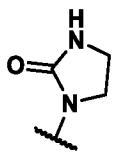
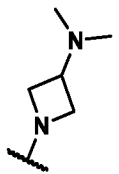
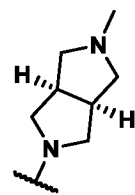
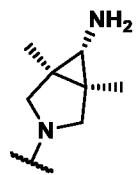
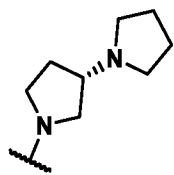
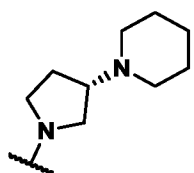
каждый R^{10} независимо выбирают из группы, состоящей из C_{1-6} -алкила, 3-11 членного гетероцикла и 5-10 членного гетероарила.

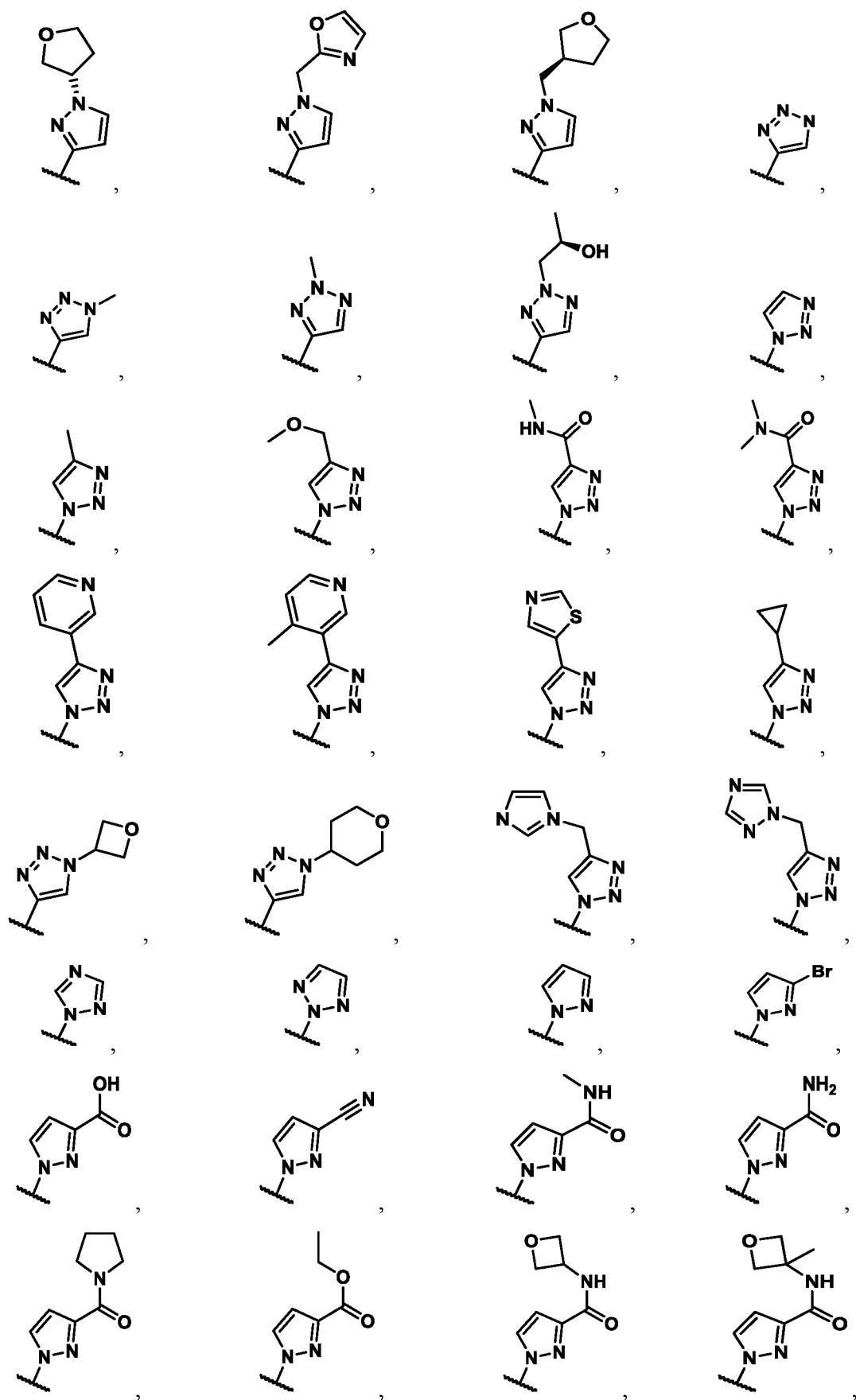
11. Соединение или его соль по любому из пунктов 1 - 10, где

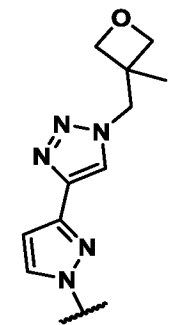
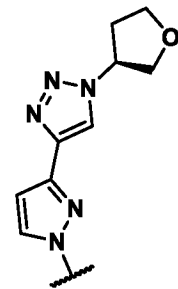
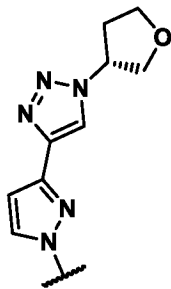
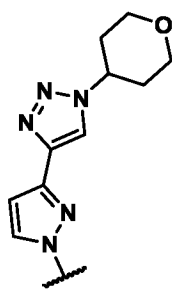
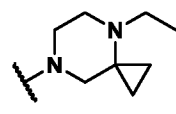
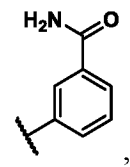
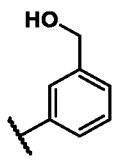
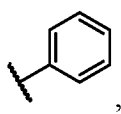
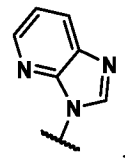
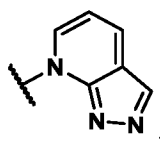
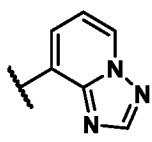
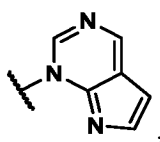
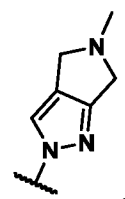
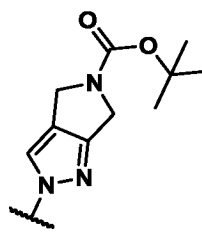
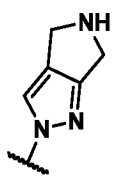
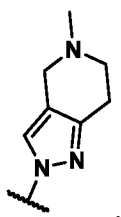
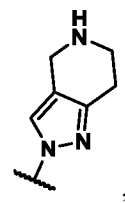
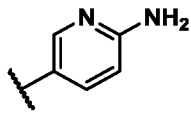
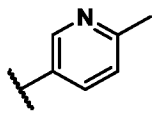
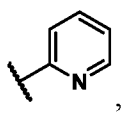
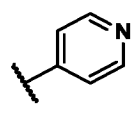
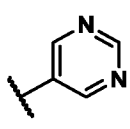
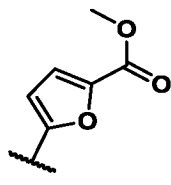
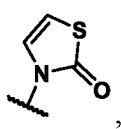
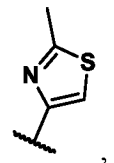
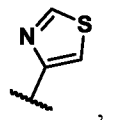
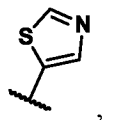
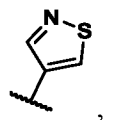
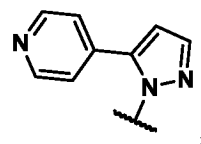
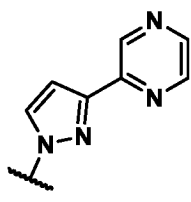
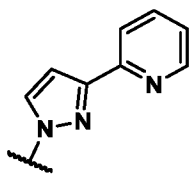
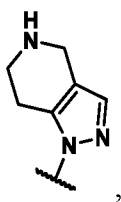
5 R^3 выбирают из группы, состоящей из

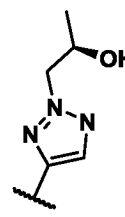
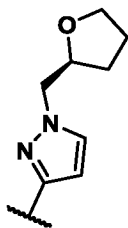
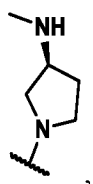
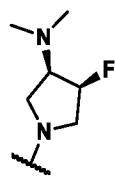
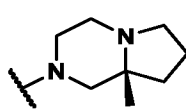
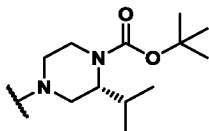
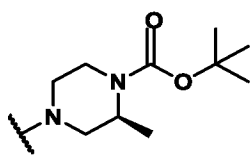
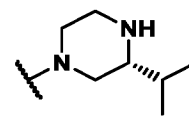
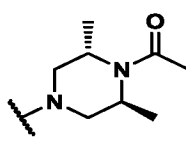
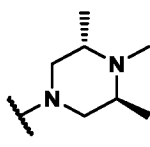
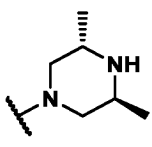
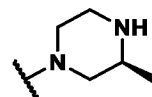
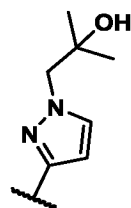
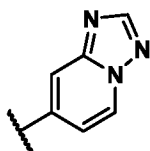
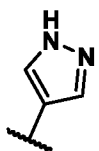
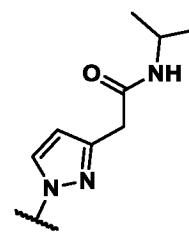
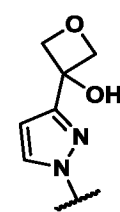
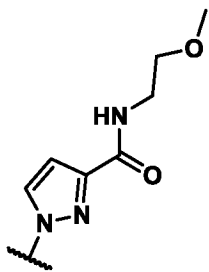
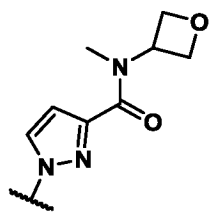
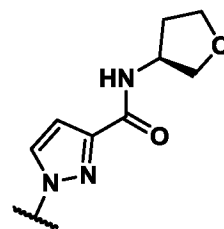
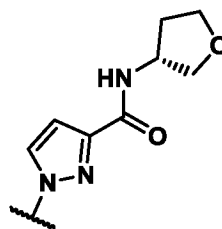
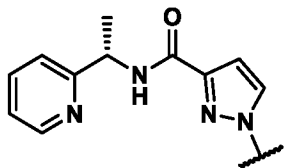
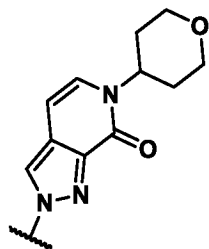
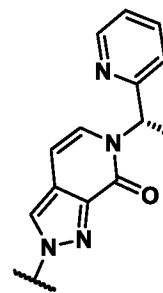
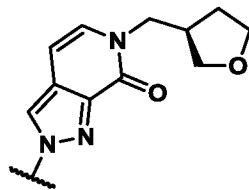
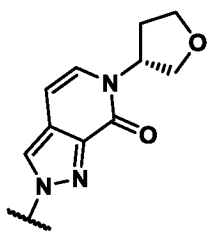
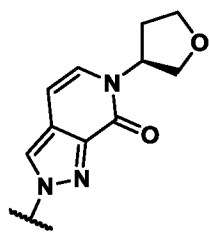












12. Соединение по любому из пунктов 1 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

5 13. Соединение по любому из пунктов 1 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

10 14. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по пункту 13, где указанное соединение или соль вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

15 15. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по пункту 13 или 14, где злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака легких, колоректального рака, холангиокарциномы, рака червеобразного отростка, множественной миеломы, меланомы, рака матки, рака эндометрия, рака щитовидной железы, острой миелоидной лейкемии, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака желудка, рака шейки матки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, диффузной крупно-В-клеточной лимфомы, рака пищевода, гастроэзофагеального рака, хронической лимфоцитарной лейкемии, печеночноклеточного рака, рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, глиобластомы, рака почки и саркомы.

25 16. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пунктов 13 - 15, где злокачественное новообразование содержит опухолевые клетки, содержащие мутацию KRAS или амплификацию KRAS дикого типа.

30 17. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по пункту 16, где мутацию KRAS выбирают из группы, состоящей из следующих: KRAS G12C, KRAS G12D, KRAS G12V и KRAS G13D.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1 – 11, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько других фармакологически активных веществ.