

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 034691

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.03.06

(21) Номер заявки  
201692261

(22) Дата подачи заявки  
2015.05.13

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 473/16 (2006.01)

---

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ КИНАЗ

---

(31) 62/014,500

(32) 2014.06.19

(33) US

(43) 2017.05.31

(86) PCT/US2015/030576

(87) WO 2015/195228 2015.12.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
АРИАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:  
Хуан Вэй-Шэн, Гон Ёнцзинь, Ли Фэн,  
Бенсивенга Николас Э., Далгарно  
Дэвид К., Колманн Анна, Шекспир  
Уилльям К., Томас Рэнни М.,  
Чжу Сяотянь, Уэст Анжела В.,  
Янгсайе Уиллмен, Чжан Юнь, Чжоу  
Тяньцзюнь (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(56) US-A1-20120094999  
US-A1-20050288327  
US-A1-20110263541  
US-A1-20090306101  
US-A1-20100298156

(57) В изобретении представлены соединения и фармацевтические композиции, которые модулируют киназную активность, включая мутантную EGFR и мутантную HER2 киназные активности, и соединения, фармацевтические композиции и способы лечения заболеваний и патологических состояний, связанных с киназной активностью, включая мутантную EGFR и мутантную HER2 активности, описанные в данном документе.

B1

034691

034691

B1

### Ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет согласно заявке на патент США № 62/014500, поданной 19 июня 2014 г.; полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки.

### Перечень последовательностей

Исходная заявка содержит перечень последовательностей, который был отослан электронным способом в формате и таким образом включен в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. Указанная копия ASCII, созданная 12 мая 2015 г., названа 477APCT\_SL.txt и имеет размер 767 байт.

### Уровень техники

Передача биологического сигнала относится к передаче стимулирующих или ингибирующих сигналов в и в пределах клеточного управления, обычно путем каскада передачи сигнала, для биологического ответа в пределах клетки. Изучено большинство сигнальных путей и их биологические ответы. Обнаружено, что дефекты в различных компонентах сигнального пути вносят вклад в большое число заболеваний, включая различные формы рака, воспалительные заболевания, метаболические нарушения, сосудистые и нервные заболевания. Указанные эффекты могут обычно происходить на генетическом уровне I, где вставки, делеции или транслокации ДНК могут, например, приводить к неконтролируемому клеточному росту в случае некоторых видов рака.

Передача сигнала обычно опосредуется некоторыми белками, называемыми киназами. В общем, киназы могут быть классифицированы на протеинкиназы и липидкиназы и некоторые киназы, показывающие двойственные специфичности. Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые катализируют фосфорилирование других белков и/или самих себя (т.е. автофосфорилирование) и могут, в общем, быть классифицированы на основании субстратов, которые они используют, например тирозинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на тирозиновых остатках (например, KIT, erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src и abl), серин/треонинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на сериновых и/или треониновых остатках (например, mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), и киназы с двойственной специфичностью, которые фосфорилируют субстраты на тирозиновых, сериновых и/или треониновых остатках.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) относится к семейству рецептора тирозинкиназ (RTK), которые включают EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3 и HER4/ERBB4. Связывание лиганда, такого как эпидермальный фактор роста (ЭФР), вызывает конформационные изменения в EGFR, которые облегчают образование гомо- или гетеродимера рецептора, приводя к активации тирозинкиназной активности EGFR. Активированный EGFR далее фосфорилирует свои субстраты, приводя к активации множественных нисходящих путей в пределах клетки, включающих путь PI3K-AKT-mTOR, который вовлечен в выживание клетки, и путь RAS-RAF-MEK-ERK, который вовлечен в процесс клеточного роста (Chong et al. Nature Med. 2013; 19(11):1389-1400).

Сообщается, что около 10% пациентов с HNPJ в США (10000 случаев/год) и 35% Восточной Азии имеют связанные с опухолью мутации EGFR (Lynch et al. N Engl J Med. 2004; 350(21):2129-39). Значительное большинство случаев HNPJ, имеющих мутацию EGFR, не имеет мутацию в другом онкогене (например, мутации KRAS, перегруппировки ALK и т.д.). Мутации EGFR в большинстве случаев происходят в экзонах 18-21 EGFR, которые кодируют часть домена киназы EGFR. Мутации EGFR обычно гетерозиготны с амплификацией числа копий мутантной аллели. Около 90% указанных мутаций представляют собой делеции экзона 19 или точковые мутации L858R экзона 21. Указанные мутации повышают киназную активность EGFR, приводя к гиперактивации нисходящих потоков активации выживаемости (Pao et al. Nat Rev Cancer 2010; 10:760-774).

Небольшие делеции, вставки или точковые мутации в домене киназы EGFR каталогизированы и подробно описаны в научной литературе; см. например, Sharma, Nat Re. Cancer 2007; 7:169 (мутации экзона 19, характеризующиеся делециями аминокислоты 747 в рамке считывания, приводят к 45% мутаций, мутации экзона 21 приводят к замещению L858R, вносящим вклад в 40-45% мутаций, и оставшиеся 10% мутаций вовлекают экзон 18 и 20); Sordella et al., Science 2004; 305:1163 и Mulloy et al., Cancer Res 2007; 67:2325. Мутации EGFR также включают комбинацию двух или более мутаций, таких как те, которые описаны выше. Например, "DT" относится к точковой мутации "привратника" T790M в экзоне 20 и делеции пяти аминокислот в экзоне 19 (deIE746\_A750). Другая часто встречающаяся комбинация мутаций представляет собой "LT", которая включает точковую мутацию "привратника" T790M и точковую мутацию L858R в экзоне 21.

Сообщают, что вставки в экзон 20 EGFR содержатся в около 4-9,2% мутантных EGFR опухолей легких (Arcila et al. 2013; 12(2):220-9; Mitsudomi и Yatabe FEBS J. 2010;277(2):301-8; Oxnard et al. J Thorac Oncol. 2013;8(2): 179-84). Большинство вставок в экзоне 20 EGFR может происходить в регионе, кодирующем аминокислоты от 767 до 774 экзона 20, в пределах петли, которая следует за С-спиралью домена EGFR киназы (Yasuda et al. Lancet Oncol. 2012; 13(1):e23-31).

Инсерционные мутации экзона 20 EGFR, отличные от A763\_Y764insFQEA, связаны в доклинических моделях в большинстве случаев с более низкой чувствительностью к достижимым дозам к обратимым ингибиторам тирозинкиназ EGFR, эрлотинибу (тарцева) и гефитинибу (иресса) и обратимым ингибиторам тирозинкиназ EGFR нератинибу, афатинибу (гилотриф) и дакомитинибу (Engelman et al. Cancer

Res. 2007; 67(24):11924-32; Li et al. *Oncogene* 2008; 27(34):4702-11; Yasuda, et al. 2012; Yasuda et al. *Sci Transl Med.* 2013; 5(216):216ra177; Yuza et al. *Cancer Biol Ther* 2007; 6(5):661-7), и мутант-селективных ковалентных ингибиторам тирозинкиназ EGFR WZ4002 (Zhou et al. *Nature* 2009; 462(7276):1070-4) и CO-1686 (Walter et al. *Cancer Discov* 2013; 3(12):1404-15). Анализ кристаллической структуры представителя ингибитора тирозинкиназ нечувствительного мутанта (D770\_N771 insNPG) обнаружил, что он имеет неизмененный АТФ-связывающий карман и поэтому, в отличие от EGFR-чувствительных мутаций, он активирует EGFR без повышения его сродства к АТФ (Yasuda et al. 2013).

Пациенты с опухолями, содержащими инсерционные мутации в экзоне 20 EGFR, включающими аминокислоты A767, S768, D770, P772 и H773, не отвечают на действие гефитиниба или эрлотиниба (Wu et al. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(15):4877-82; Wu et al. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(11):3812-21; Yasuda et al. 2012). В ретроспективном и проспективном анализе пациентов с НМРЛ, содержащими типичные инсерционные мутации экзона 20 EGFR, большинство показало прогрессирующее заболевание в ходе лечения гефитинибом или эрлотинибом или афатинибом (Yasuda et al. 2012; Yasuda et al. 2013).

Сообщается, что мутации HER2 присутствуют в ~2-4% случаев НМРЛ (Buttitta et al. *Int J Cancer* 2006; 119:2586-2591; Shigematsu et al. *Cancer Res* 2005; 65:1642-6; Stephens et al. *Nature* 2004; 431:525-6). Вставка в рамку считывания экзона представляет собой наиболее общую мутацию 20. У 83% пациентов, имеющих HER2, связанный с НМРЛ, четырех-аминокислотная инсерционная мутация YVMA происходит в кодоне 775 в экзоне 20 HER2 (Arcila et al. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4910-4918). Мутации HER2 более часто встречаются среди "тех, кто никогда не курил" (определено как менее чем 100 сигарет за время жизни пациента) с гистологией аденокарциномы (Buttitta et al. 2006; Shigematsu et al. 2005; Stephens et al. 2004). Тем не менее, мутации HER2 также могут быть найдены в других подгруппах НМРЛ, включая бывших и текущих курильщиков, так же, как при других гистологиях (Buttitta et al. 2006; Shigematsu et al. 2005; Stephens et al. 2004). Вставка в экзоне 20 приводит к повышенной киназной активности HER2 и, активируя нисходящий сигнальный путь, приводит к повышенной выживаемости, инвазивности и онкогенности (Wang et al. *Cancer Cell* 2006; 10:25-38). Опухоли, содержащие мутацию HER2 YVMA, значительно устойчивы по отношению к известным ингибиторам EGFR (Arcila et al. 2012).

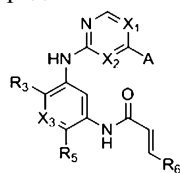
В данном документе описаны соединения, проявляющие ингибиторную активность против а) мутантного EGFR, такого как EGFR, имеющий одну или более вставок в экзоне 20, DT или LT; и б) мутантного HER2, такого как HER2, имеющий YVMA инсерционную мутацию. Также описаны способы получения соединений и содержащих их фармацевтических композиций. Дополнительно описаны способы ингибирования мутантного EGFR, содержащего инсерционную мутацию экзона 20 или содержащего мутацию DT или LT и ингибирования мутантного HER2, так же, как способы лечения заболевания, опосредованного любым из указанных мутантных белков EGFR или HER2, включая случаи, когда они являются резистентными по отношению к известным способам лечения.

### Сущность изобретения

В данном документе описаны соединения, которые способны ингибировать мутантные EGFR белки, например EGFR, имеющий одну или более мутаций в домене 20 экзона. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно ингибируют мутантный EGFR, такой как EGFR, имеющий одну или более мутаций в экзоне 20, среди EGFR дикого типа. В других вариантах реализации изобретения соединения селективно ингибируют мутантный EGFR, такой как EGFR, имеющий точечные мутации в экзоне 20 вместе с мутациями в экзоне 19 или экзоне 21. Такие ингибиторы могут быть эффективными в облегчении заболеваний и нарушений, связанных с активностью мутантного EGFR.

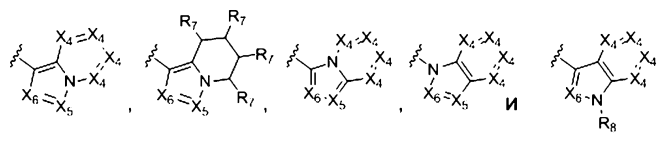
В данном документе описаны соединения, способные ингибировать мутантный HER2, например HER2, имеющий одну или более мутаций в домене экзона 20. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно ингибируют мутантный HER2, такой как HER2, имеющий одну или более мутаций в экзоне 20, среди EGFR дикого типа. Такие ингибиторы могут быть эффективными в облегчении заболеваний и нарушений, связанных с активностью мутантного HER2.

В одном аспекте данного изобретения предлагаются соединения формулы I



Формула I

или их фармацевтически приемлемая форма,  
где А выбран из



$X_1$  выбран из N и  $CR_1$ ;

$X_2$  выбран из N и  $CR_2$ ;

$X_3$  выбран из N и  $CR_4$ ;

каждый  $X_4$  независимо выбран из N и  $CR_7$ ;

$X_5$  выбран из N и  $CR_8$ ;

$X_6$  выбран из N и  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкоксикарбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, карбоксила, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , гидроксид, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфиноксида, меркапто, тии, алкилтио, арилтио, тиокарбонила, сульфонила, сульфонамидила, сульфоксила, сульфоната, мочевины, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$ , каждый независимо, выбраны из H, алкила, алкокси, галогена, CN и  $NO_2$ , каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_5$  выбран из H, алкила, алкенила, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $-OR_{11}$  и  $-SR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ , тогда  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_4$  и  $R_5$  могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_6$  выбран из H, ацила, алкила, amino, галогена, CN, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, карбонила, сложного эфира, галогена, CN и  $NO_2$ , каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и при этом любые две смежные  $R_7$  группы могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного колец, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_8$  выбран из H, ацила, алкила, амидо, amino, карбамата, карбонила и мочевины, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

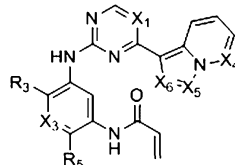
$R_9$  выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, amino, амидо, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

каждый  $R_{10}$  и  $R_{11}$  независимо выбран из H, ацила, алкила, карбонила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и

каждый  $R_{12}$  независимо выбран из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкоксикарбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , гидроксид, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфиноксида, тии, алкилтио, арилтио, тиокарбонила, сульфонила, сульфонамидила, сульфоксила, сульфоната, мочевины, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

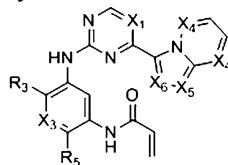
В следующих вариантах реализации изобретения все переменные находятся в соответствии с описанием формулы I и/или в другом месте.

Формула I включает соединение формулы Aa



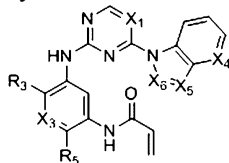
Формула Aa

Формула I включает соединение формулы Ab



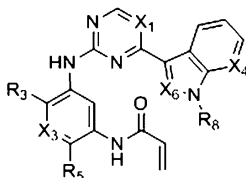
Формула Ab

Формула I включает соединение формулы As



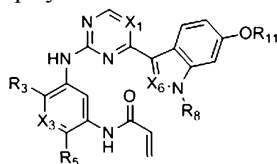
### Формула Ас

Формула I включает соединение формулы Ad



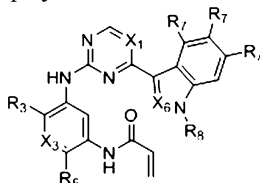
### Формула Ad

Формула I включает соединение формулы Ae



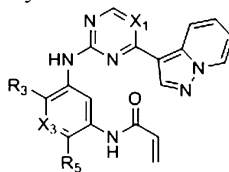
Формула Ae

Формула I включает соединение формулы Af



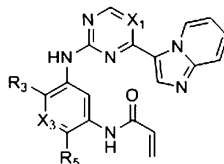
### Формула Af

Формула I включает соединение формулы Va



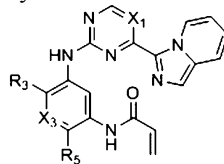
Формула Ba

Формула I включает соединение формулы Vb



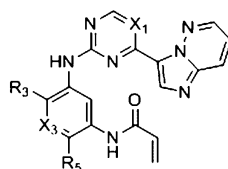
Формула Bb

Формула I включает соединение формулы Vc



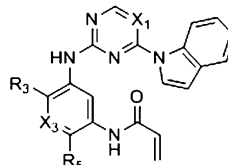
Формула Вс

Формула I включает соединение формулы Vd



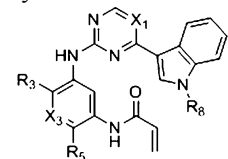
Формула Bd

Формула I включает соединение формулы Be



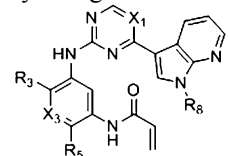
Формула Be

Формула I включает соединение формулы Bf



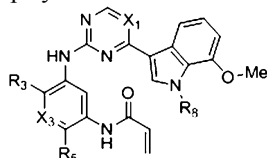
Формула Bf

Формула I включает соединение формулы Bg



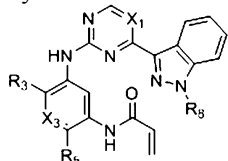
Формула Bg

Формула I включает соединение формулы Bh



Формула Bh

Формула I включает соединение формулы Bi



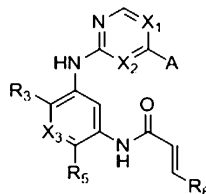
Формула Bi

Также в данном документе описан способ лечения рака, связанного с одной или более инсерционных или делеционных мутаций в домене экзона 20 EGFR или HER2, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

Также описана композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая соединение, описанное в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагается способ ингибирования экзона 20 мутантного EGFR, включающий приведение в контакт экзона 20 мутантного EGFR с эффективным количеством соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ ингибирования экзона 20 мутантного EGFR, в котором указанный экзон 20 мутантного EGFR присутствует в клетке. Данное ингибирование может быть селективным для экзона 20 мутантного EGFR по сравнению с диким типом. В других аспектах изобретения ингибирование может происходить у пациента, страдающего от нарушения, выбранного из различных видов рака, таких как, но не ограниченных ими, НМРЛ, рак ободочной и пря-

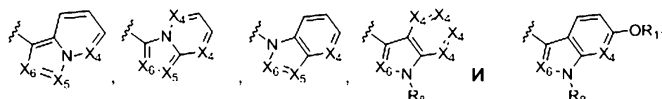
мой кишок, рак поджелудочной железы и рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации изобретения второе лекарственное средство может быть введено пациенту.

В одном аспекте изобретения в данном документе предлагаются соединения формулы I

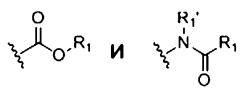


Формула I

где A выбран из



X<sub>1</sub> выбран из



X<sub>2</sub> выбран из N и CR<sub>2</sub>;

X<sub>3</sub> выбран из N и CR<sub>4</sub>;

каждый X<sub>4</sub> независимо выбран из N и CR<sub>7</sub>;

X<sub>5</sub> выбран из N и CR<sub>8</sub>;

X<sub>6</sub> выбран из N и CR<sub>9</sub>;

каждый R<sub>1</sub> независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>1</sub>' выбран из H и алкила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, каждый независимо, выбраны из H, алкила, алкокси, галогена, CN и NO<sub>2</sub>, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>5</sub> выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub> и -SR<sub>11</sub>, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>; или когда R<sub>5</sub> представляет собой -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, тогда R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>6</sub> выбран из H, ацила, алкила, amino, галогена, CN, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, карбонила, сложного эфира, галогена, CN, и NO<sub>2</sub>, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>; и когда любые две смежные группы R<sub>7</sub> могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного колец, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>8</sub> выбран из H, ацила, алкила, амидо, amino, карбамата, карбонила и мочевины, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>9</sub> выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, amino, амидо, сложного эфира, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> независимо выбраны из H, ацила, алкила, карбонила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>; и

каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкокси-карбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, сложного эфира, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, гидроксила, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфиноксида, мочевины, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В следующих вариантах реализации изобретения все переменные находятся в соответствии с описанием формулы I и/или в нижеприведенных дополнительных аспектах изобретения данного описания.

Предлагается способ лечения рака, связанного с мутантным EGFR или мутантным HER2, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту, терапевтически эффективного количества соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, такой как, но неограниченный им, EGFR, имеющий одну или более инсерционных, точковых или делеционных мутаций в домене экзона 19, 20 и/или 21. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно моду-

лируют мутантный HER2, такой как, но не ограниченный им, HER2, имеющий одну или более инсерционных, точковых или делеционных мутаций в домене экзона 20. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более инсерционных мутаций в домене 20. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более делеционных мутаций в домене экзона 20. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более точковых мутаций в домене экзона 20. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более инсерционных или делеционных мутаций в домене экзона 19. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более инсерционных, делеционных или точковых мутаций в домене экзона 21.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более инсерционных или делеционных мутаций по сравнению с диким типом EGFR. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий точковую мутацию в экзоне 20 параллельно с делеционной мутацией в экзоне 19 или точковой мутацией в экзоне 21. В дополнительных вариантах реализации изобретения описанные соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий одну или более делеционных мутаций в экзоне 19. В других вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения селективно модулируют мутантный EGFR, имеющий точковую мутацию в экзоне 21 (например, L858R). В целях приведения неограничивающего примера соотношение селективности может быть большим, чем фактор, равный около 10, большим, чем фактор, равный около 20, большим, чем фактор, равный около 30, большим, чем фактор, равный около 40, большим, чем фактор, равный около 50, большим, чем фактор, равный около 60, большим, чем фактор, равный около 70, большим, чем фактор, равный около 80, большим, чем фактор, равный около 100, большим, чем фактор, равный около 120, или большим, чем фактор, равный около 150, где селективность может быть измерена в *in vitro* исследованиях, известных в данной области техники. Неограничивающие примеры исследований для измерения селективности включают ферментный анализ, исследования пролиферации клеток и исследования фосфорилирования EGFR. В одном варианте реализации изобретения селективность может быть определена с помощью исследований пролиферации клеток. В другом варианте реализации изобретения селективность может быть определена с помощью исследования фосфорилирования EGFR. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторная активность соединения по данному изобретению по отношению к мутантному EGFR может быть менее чем около 1000, менее чем около 100, менее чем около 50, менее чем около 30 или менее чем около 10 nM.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая соединение, описанное в данном документе, и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагается способ ингибирования экзона 20 мутантного EGFR, включающий приведение в контакт экзона 20 мутантного EGFR с эффективным количеством соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ ингибирования экзона 20 мутантного EGFR, в котором указанный экзон 20 мутантного EGFR присутствует в клетке. Данное ингибирование может быть селективным по отношению к 20 мутантного EGFR по сравнению с диким типом EGFR. В других аспектах изобретения ингибирование имеет место у пациента, страдающего от нарушения, выбранного из различных видов рака, таких как, но не ограниченных ими, НМРЛ, рак ободочной и прямой кишок, рак поджелудочной железы и рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации изобретения пациенту может быть введено второе лекарственное средство.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способ получения соединения, описанного в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают реакционную смесь, содержащую соединение, описанное в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают набор, содержащий соединение, описанное в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способ лечения заболевания или нарушения, описанных в данном документе, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способ лечения нарушения у пациента, опосредованного экзоном 20 мутантного EGFR, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способ лечения нарушения у пациента, опосредованного экзоном 20 мутантного HER2, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе.



Некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение соединения или некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение для лечения заболевания или нарушения у пациента, описанных в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение соединения или некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение для лечения нарушения в экзоне 20 мутантного EGFR у пациента

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение соединения или некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение для лечения нарушения в экзоне 20 мутантного HER2 у пациента.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение соединения или некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение в производстве лекарственных средств для лечения заболевания или нарушения у пациента, описанных в данном документе.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение соединения или некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение в производстве лекарственных средств для лечения нарушения у пациента, опосредованного экзоном 20 мутантного EGFR.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают применение соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, в производстве лекарственных средств для лечения нарушения у пациента, опосредованного экзоном 20 мутантного HER2.

#### **Включение посредством ссылки**

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в описании, включены посредством ссылки в той же степени, в которой каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была специально и отдельно указана для включения посредством ссылки. В случае расхождения данная заявка, включая любые определения в ней, будет контролироваться.

#### **Описание**

Один вариант реализации данного изобретения предлагает соединения и их фармацевтически приемлемые формы, включающие, но не ограничивающиеся ими, соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и их изотопно-меченные производные.

Другое вариант реализации данного изобретения предлагает способы лечения и/или оказания помощи при различных заболеваниях и нарушениях, которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой формы (например, солей, гидратов, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных). Неограничивающие примеры заболеваний и нарушений описаны в данном документе.

Дополнительный вариант реализации изобретения предлагает способы предотвращения различных заболеваний и нарушений, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком предотвращении, профилактически эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой формы (например, солей, гидратов, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных). Неограничивающие примеры заболеваний и нарушений описаны в данном документе.

В других вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая форма (например, соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные) могут быть введены в комбинации с другим лекарством ("второе лекарственное средства") или лечением. Вторые лекарственные средства включают низкомолекулярные соединения и макромолекулы (например, белки и антитела), неограничивающие примеры которых предлагаются в данном документе, так же, как и стволовые клетки. Другие способы или терапии, которые могут быть применены в комбинации с введением соединений, предложенных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, операцию, переливания крови, иммунотерапию, биологическую терапию, лучевую терапию и другие, не основанные на применении лекарств, терапии, используемые в настоящее время для лечения, предотвращения или оказания помощи при различных нарушениях, описанных в данном документе.

Также в данном документе предлагаются фармацевтические композиции (например, единичные стандартные лекарственные формы), которые могут быть применены в способах, описанных в данном документе. В одном варианте реализации изобретения фармацевтические композиции содержат соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую форму (например, соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные) и необязательно одно или более вторых лекарственных средств.

Хотя специфические варианты реализации изобретения были рассмотрены, данное описание является только иллюстративным и неограничивающим. Большинство вариаций данного открытия будут очевидны специалистам в данной области техники при рассмотрении данного описания.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, что и общепринятое значение, понятное специалисту в данной области техники, к которому данное описание относится.

Определения.

В соответствии с описанием и формулой изобретения форма единственного числа включает все формы множественного числа, если в контексте ясно не указано иное.

В контексте данного документа "средство" или "биологически активное средство" или "второе лекарственное средство" относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другому фрагменту. Неограничивающие примеры включают простые или комплексные органические или неорганические молекулы, пептид, белок, олигонуклеотид, антитело, производное антитела, фрагмент антитела, витамин, производное витамина, углевод, токсин или химиотерапевтическое соединение и их метаболиты. Различные соединения могут быть синтезированы, например низкомолекулярные соединения и олигомеры (например, олигопептиды и олигонуклеотиды) и синтетические органические соединения, на основе различных общих структур. В дополнение, активные вещества могут быть получены из различных природных источников, таких как растительные или животные экстракты, и т.п. Специалист в данной области техники может легко понять, что в данном описании нет ограничения структурной природе средств.

Термины "антагонист" и "ингибитор" использованы взаимозаменяемо и относятся к соединению или средству, имеющему способность ингибировать биологическую функцию целевого белка или полипептида, такую как ингибирование активности или экспрессии целевого белка или полипептида. Соответственно термины "антагонист" и "ингибитор" определены в контексте биологической роли целевого белка или полипептида. Хотя некоторые антагонисты в данном документе специфически взаимодействуют с (например, связываются с) целью, соединения, ингибирующие биологическую активность целевого белка или полипептида путем взаимодействия с другими членами сигнального пути целевого белка или полипептида, также специфически включены в объем данного определения. Неограничивающие примеры биологической активности, ингибируемой антагонистами, включают виды, связанные с развитием, ростом или распространением опухоли или нежелательного иммунного ответа, проявляющегося при аутоиммунном заболевании.

"Противораковое средство", "противоопухолевое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к любому средству, пригодному для лечения неопластического заболевания. Один из классов противораковых средств включает химиотерапевтические средства. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарств и/или других средств раковому больному различными способами, включающими внутривенный, пероральный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрипузырный, подкожный, трансдермальный, буккальный, или с помощью ингаляции или в форме суппозитория.

Термин "пролиферация клеток" относится к феномену, при котором число клеток изменилось в результате деления клеток. Данный термин охватывает клеточный рост, при котором морфология клетки изменилась (например, увеличилась в размере) в соответствии с пролиферативным сигналом.

"Введение" описанного соединения охватывает доставку больному соединения в соответствии с данным описанием или пролекарства или другой его фармацевтически приемлемой производной, используя любые подходящие препараты или пути введения в соответствии с данным описанием.

Термин "комбинированное назначение", "введен в комбинации с" и другие грамматические эквиваленты, в соответствии с данным описанием, охватывают введение двух или более средств больному для того, чтобы оба средства и/или их метаболиты присутствовали в больном в одно и то же время. Комбинированное назначение включает одновременное введение в различных композициях, введение в разное время в различных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, описанных в данном документе, которое является достаточным для того, чтобы осуществить желаемое применение, включающее, но не ограниченное, лечением заболевания, проиллюстрированного ниже. В некоторых вариантах реализации изобретения количество представляет собой такое, которое эффективно для того, чтобы обнаруживаемо убить или ингибировать рост или распространение раковых клеток; размер или число опухолей; или другого измерения уровня прогрессии стадии или тяжести рака. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от желаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или больного и излечиваемого патологического состояния, например массы и возраста больного, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., которые могут быть легко определены средним специалистом в данной области техники. Термин также применяется к дозе, которая будет вызывать конкретный ответ в целевых клетках, например уменьшение миграции клеток. Специфическая доза будет изменяться в зависимости от, например, конкретно выбранного соединения, видов больных и их возраста/существующего состояния здоровья или риска заболевания, придерживаемого режима доз, тяжести заболевания, в зависимости от того вводится ли оно в комбинации с другими средствами, времени введения, ткани, в которую вводят, и системы физической доставки, в которой оно доставляется.

В контексте данного документа термины "лечение", "лечащий", "временно облегчающий" "оказывающий помощь" и "облегчающий" в данном документе используются взаимозаменяемо. Указанные

термины относятся к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, включающих, но не ограничивающихся ими, лечебный эффект и/или профилактический эффект. Под лечебным эффектом понимают ликвидацию или облегчение лежащего в основе излечиваемого заболевания. Также лечебный эффект достигается ликвидацией или облегчением одного или более физиологических симптомов, связанных с лежащим в их основе заболеванием, таких как наблюдение улучшения у пациента, даже при условии, что основное заболевание может все еще беспокоить пациента. Для профилактического эффекта фармацевтические соединения и/или композиции могут быть введены пациенту с риском развития конкретного заболевания или пациенту, у которого обнаружен один или более физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз заболевания может еще быть не установлен.

Используемый в контексте данного документа термин "лечебный эффект" охватывает лечебный эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранения признаков появления заболевания или патологического состояния, задержку или устранение симптомов манифестации заболевания или патологического состояния, замедление, остановку или обращение развития заболевания или патологического состояния, или любую их комбинацию.

"Передача сигнала" это процесс, во время которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в и в пределах клетки, вызывая внутриклеточный ответ. "Модулятор" пути передачи сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, относящихся к тому же специфическому пути передачи сигнала. Модулятор может возбуждать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

Термин "селективное ингибирование" или "ингибирует селективно" в применении к биологически активному средству относится к способности средства селективно понижать целевую сигнальную активность по сравнению с нецелевой сигнальной активностью, путем непосредственного взаимодействия или воздействия на цель. Например, соединение, которое селективно ингибирует экзон 20 мутантного EGFR по сравнению с EGFR дикого типа, имеет активность по меньшей мере около 2× против мутировавшего EGFR относительно активности соединения против изоформы EGFR дикого типа (например, по меньшей мере около 3×, около 5×, около 10×, около 20×, около 50× или около 100×).

"Радиационная терапия" означает подвергание пациента, используя обычные методы и композиции, известные практикующему врачу, действию источников излучения, таких как, но не ограничивающихся ими, радионуклиды, испускающие альфа-частицы (например, радионуклиды актиния и тория), источники излучения с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. источники бета-излучения), источники конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или излучение высокой энергии, включая без ограничения рентгеновское излучение, гамма-излучение и нейтроны.

"Пациент", для которого предусмотрено лечение, включает, но не ограничивается ими, людей (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например педиатрического пациента (например, младенец, ребенок, подросток) или взрослого пациента (например, молодого, средних лет или пожилого) и/или других приматов (например, макак-крабоедов, макак-резусов); млекопитающих, включая коммерчески доступных млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, коты и/или собаки; и/или птицы, включая коммерчески доступных птиц, таких как куры, утки, гуси, перепелки и/или индюки.

Термин "in vivo" относится к событию, которое происходит в теле пациента. In vivo также включает события, происходящие у грызунов, таких как крысы, мыши, морские свинки и т.п.

Термин "in vitro" относится к радикалу события, которое происходит вне тела пациента. Например, in vitro исследование охватывает любое исследование, проведенное вне пациента. In vitro исследования охватывают исследования на основе клеток, в которых используются живые или мертвые клетки. In vitro исследования также охватывают бесклеточное исследование, в котором целые клетки не используются.

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемая производная" означает любую фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, эфир енола или соль такого сложного эфира, такого соединения, или любой другой аддукт или производная, которая при введении пациенту способна предоставить (прямо или косвенно) соединение, далее описанное в данном документе, или его метаболит или его остаток (MW около >300).

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемый сложный эфир" относится к сложным эфирам, которые гидролизуют in vivo, и включая те, которые легко распадаются в человеческом теле, высвобождая родоначальное соединение или его соль. Такие сложные эфиры могут выступать в качестве пролекарства в соответствии с определениями в данном документе. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры включают, но не ограничиваются ими, алкиловые, алкениловые, алкиниловые, ариловые, аралкиловые и циклоалкиловые сложные эфиры кислотных групп, включающие, но не ограничивающиеся ими, карбоновые кислоты, фосфорные кислоты, фосфиновые кислоты, сульфоновые кислоты, сульфоновые кислоты и бороновые кислоты. Примеры сложных эфиров включают формиаты, ацетаты пропионаты, бутираты, акрилаты и этилсукцинаты. Сложные эфиры могут быть образованы с гидроксильной или карбоксильной группой родоначального соединения.

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемые эфиры енолов" включают, но не ог-

раничиваются ими, производные формулы  $-C=C(OR)$ , где R может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила, арила, аралкила и циклоалкила. Фармацевтически приемлемые сложные эфиры енолов включают, но не ограничиваются ими, производные формулы  $-C=C(OC(O)R)$ , где R может быть выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, арила, аралкила и циклоалкила.

В контексте данного документа "фармацевтически приемлемая форма" описанного соединения включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые соли, гидраты сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные описанных соединений. В одном варианте реализации изобретения "фармацевтически приемлемая форма" включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые соли, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные описанных соединений. В некоторых вариантах реализации изобретения "фармацевтически приемлемая форма" включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые соли, стереоизомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные описанных соединений.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В контексте данного документа термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые в пределах известных медицинских представлений являются пригодными для применения при использовании в контакте с тканями пациентов неспецифической токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., и являются сопоставимыми с соотношением рациональное преимущество/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники; например, Berge et al. детально описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в данном документе, включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли по аминокислоте, образованные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, безилатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогоптонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканатные, валератные соли и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолиевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, молочную кислоту, трифторуксусную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п.

Соли могут быть получены *in situ* в процессе выделения и очистки описанных соединений или раздельно путем введения в реакцию свободного основания или свободной кислоты родоначального соединения с подходящим основанием или кислотой соответственно. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммониевые и  $N^+(C_{1-4}алкил)^4$ . Представители солей щелочных или щелочно-земельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, когда это целесообразно, нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, образованные с помощью противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Органические основания, из которых получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, основные ионообменные смолы, и т.п., такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль может быть выбрана из аммониевых, калиевых, натриевых, кальциевых и магниевых солей.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая форма представляет собой "сольват" (например, гидрат). В контексте данного документа термин "сольват" относится к соединениям, которые дополнительно включают стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными связями. Сольват может представлять собой сольват описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Когда растворитель

представляет собой воду, сольват представляет собой "гидрат". Фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты представляют собой комплексы, которые, например, могут включать от 1 до около 100, или от 1 до около 10, или от 1 до около 2, около 3 или около 4 молекул растворителя или воды. Понятно, что термин "соединение" в контексте данного документа охватывает соединение и сольваты соединения так же, как и их смеси.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая форма представляет собой пролекарство. В контексте данного документа, термин "пролекарство" относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с образованием описанного соединения или фармацевтически приемлемой формы соединения. Пролекарство может быть неактивным при введении пациенту, но превращаться *in vivo* в активное действующее вещество, например, путем гидролиза (например, гидролиз в крови). В некоторых случаях пролекарство улучшило физические свойства и/или доставку по сравнению с родоначальным соединением. Пролекарства могут повышать биодоступность соединения при введении пациенту (например, позволяя повысить абсорбцию в кровь после перорального введения) или которые относительно родоначального соединения улучшают доставку в интересующий биологический компартимент (например, мозг или лимфатическую систему). Иллюстративные примеры пролекарств включают производные описанного соединения с повышенной растворимостью в воде или активным транспортом через мембрану кишечника, относительно родоначального соединения.

Соединения пролекарств обычно предлагают преимущества в растворимости, тканевой совместимости или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, K., Design of Prodrugs (1985), p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Предлагается обсуждение лекарственных средств в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. Иллюстративные примеры преимуществ пролекарства могут включать, но не ограничиваются ими, его физические свойства, такие как повышенная растворимость в воде для случая парентерального введения при физиологическом pH по сравнению с родоначальным соединением, или может включать повышение абсорбции из пищеварительного тракта или устойчивость лекарства при долгосрочном хранении.

Подразумевается, что термин "пролекарство" включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное действующее вещество *in vivo*, когда такое лекарство вводят пациенту. Пролекарства активного действующего вещества в соответствии с описанием в данном документе могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном действующем веществе, таким образом, чтобы модификации расщеплялись как при обычной процедуре или *in vivo* в родоначальное активное действующее вещество. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксид-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного действующего вещества вводят пациенту, расщепляется с образованием свободной гидроксид-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спирта или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные функциональной аминогруппы в активном действующем веществе и т.п. Другие примеры пролекарств включают соединения, которые содержат -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO или -ONO<sub>2</sub> группы. Обычно пролекарства получают, используя широко известные методы, такие как описанные в Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995, и Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985).

Например, если описываемое соединение или фармацевтически приемлемая форма соединения содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может состоять из фармацевтически приемлемого сложного эфира, образованного путем замены атома водорода в кислотной группе на группу, такую как (C<sub>1-8</sub>)алкил, (C<sub>1-12</sub>)алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, имеющий от 4 до 9 атомов углерода, 1-метил-1-(алканоилокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, имеющий от 5 до 10 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, имеющий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, имеющий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-кротонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C<sub>1-2</sub>)алкиламино(C<sub>2-3</sub>)алкил (такой как [3-диметиламиноэтил]), карбамоил-(C<sub>1-2</sub>)алкил, N,N-ди(C<sub>1-2</sub>)алкилкарбамоил-(C<sub>1-2</sub>)алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино(C<sub>2-3</sub>)алкил.

Аналогично, если описываемое соединение или фармацевтически приемлемая форма соединения содержит спиртовую функциональную группу, пролекарство может быть получено путем замены атома водорода в спиртовой группе на группу, такую как (C<sub>1-6</sub>)алканоилоксиметил, 1-((C<sub>1-6</sub>)алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C<sub>1-6</sub>)алканоилокси)этил, (C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбонилоксиметил, N-(C<sub>1-6</sub>)алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C<sub>1-6</sub>)алканоил, α-амино(C<sub>1-4</sub>)алканоил, арилацил и α-аминоацил, или α-аминоацил-α-аминоацил, где каждая α-аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L-аминокислот, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -P(O)(O(C<sub>1-6</sub>)алкил)<sub>2</sub> или гликозила (радикала, полученного путем удаления гидроксильной группы в гемиацетальной форме углевода).

Если описанное соединение или фармацевтически приемлемый форма соединения содержит функциональную аминогруппу, пролекарство может быть получено путем замены атома водорода в аминогруппе на группу, такую как R-карбонил, RO-карбонил, NRR'-карбонил, где R и R', каждый независимо, выбраны из (C<sub>1-10</sub>)алкила, (C<sub>3-7</sub>)циклоалкила, бензила, природного α-аминоацила или природного α-аминоацил-природного-α-аминоацила, -C(OH)C(O)OY<sup>1</sup>, где Y<sup>1</sup> представляет собой H, (C<sub>1-6</sub>)алкил или бензил; -C(OY<sup>2</sup>)Y<sup>3</sup>, где Y<sup>2</sup> представляет собой (C<sub>1-4</sub>)алкил и Y<sup>3</sup> представляет собой (C<sub>1-6</sub>)алкил, карбокси(C<sub>1-6</sub>)алкил, амино(C<sub>1-4</sub>)алкил или моно-N- или ди-N<sub>2</sub>N-(C<sub>1-6</sub>)алкиламиноалкил; и -C(Y<sup>4</sup>)Y<sup>5</sup>, где Y<sup>4</sup> представляет собой H или метил и Y<sup>5</sup> представляет собой моно-N- или ди-N-(C<sub>1-6</sub>)алкиламино, морфолино, пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая форма представляет собой изомер. "Изомеры" представляют собой различные соединения, имеющие одну и ту же формулу. "Стереои́зомеры" представляют собой изомеры, которые отличаются только способом, в который размещены атомы. В контексте данного документа термин "изомер" включает любые и все геометрические изомеры и стереоизомеры. Например, "изомеры" включают геометрические цис- и транс-изомеры по двойной связи, также называемые E- и Z-изомерами; R- и S-энантиомеры; диастереомеры, (d)-изомеры и (l)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, находящиеся в пределах объема данного описания.

Геометрические изомеры могут быть представлены символом  $\equiv$ , который обозначает связь, которая может быть одинарной, двойной или тройной в соответствии с описанием в данном документе. В данном документе предлагаются различные геометрические изомеры и их смеси, полученные в результате расположения заместителей вокруг двойной углерод-углеродной связи или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи обозначают как находящиеся в "Z" или "E" конфигурации, причем термины "Z" и "E" используют в соответствии со стандартами IUPAC. Если не указано иное, структуры, иллюстрирующие двойные связи, охватывают как "E", так и "Z" изомеры.

Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи альтернативно могут называться "цис" или "транс", где "цис" представляет заместители по одну сторону от двойной связи и "транс" представляет заместители с противоположных сторон двойной связи. Расположение заместителей вокруг карбоциклического кольца также может быть обозначено "цис" или "транс".

Термин "цис" представляет заместители по одной стороне от плоскости кольца и термин "транс" представляет заместители по разные стороны плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены на обоих, одной и противоположной сторонах плоскости кольца обозначают как "цис/транс".

"Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, которые представляют собой несовместимые зеркальные изображения друг друга. Смесь пары энантиомеров в любой пропорции может быть названа "рацемической" смесью. Термин "(±)" используют где необходимо для обозначения рацемической смеси. "Диастереомеры" представляют собой стереомеры, имеющие по меньшей мере два асимметрических атома, но не представляющие собой зеркальные отображения друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой энантиомер, стереохимия при каждом хиральном атоме углерода может быть определена как R, так и S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация остается неизвестной, могут быть обозначены как (+) или (-), в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскость поляризации света при длине волны D линии натрия. Некоторые описанные в данном документе соединения содержат один или более асимметрических центров и таким образом могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереомерных форм, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимической конфигурации при каждом асимметрическом атоме, как (R)- или (S)-. Понятно, что химические объекты по данному документу, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически существенно чистые формы и смеси промежуточных соединений. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены, например, используя хиральные синтоны или хиральные реагенты, или разделены с использованием традиционно принятых способов.

"Энантиомерный избыток" или "% энантиомерного избытка" композиции может быть рассчитан, используя уравнение, приведенное ниже. В приведенном ниже примере композиция содержит 90% одного энантиомера, например S-энантиомера, и 10% другого энантиомера, например R-энантиомера:

$$ee = (90 - 10) / 100 = 80\%.$$

Поэтому композицию, содержащую 90% одного энантиомера и 10% другого энантиомера, называют имеющей энантиомерный избыток 80%. Некоторые описанные в данном документе композиции содержат энантиомерный избыток по меньшей мере около 50, около 75, около 90, около 95 или около 99% S-энантиомера. Иными словами, композиции содержат энантиомерный избыток S относительно R-энантиомера. В других вариантах реализации изобретения некоторые описанные в данном документе композиции содержат энантиомерный избыток по меньшей мере около 50, около 75, около 90, около 95

или около 99% R-энантиомера. Иными словами, композиции содержат энантиомерный избыток R относительно S-энантиомера.

Например, изомер/энантиомер может, в некоторых вариантах реализации изобретения, быть предложенным существенно очищенным от соответствующего энантиомера и может также называться "оптически обогащенным", "энантиомерно обогащенным", "энантиомерно чистым" и "нерацемическим", как взаимозаменяемо использовано в контексте данного документа. Данные термины относятся к композициям, в которых массовая доля одного энантиомера больше, чем количество данного энантиомера в контрольной смеси рацемической композиции (например, более чем 1:1 по массе). Например, энантиомерно обогащенный препарат S-энантиомера означает препарат соединения, имеющий более чем около 50 мас.% S-энантиомера относительно R-энантиомера, такие как по меньшей мере около 75, дополнительно такие как по меньшей мере около 80 мас.%. В некоторых вариантах реализации изобретения обогащение может быть еще большим, чем около 80 мас.%, что позволяет получить "существенно энантиомерно обогащенный", "существенно энантиомерно чистый" или "существенно нерацемический" препарат, который относится к препаратам, композиции которого содержат по меньшей мере около 85 мас.% одного из энантиомеров относительно другого энантиомера, такие как по меньшей мере около 90 мас.% и дополнительно такие как по меньшей мере около 95 мас.%. В некоторых вариантах реализации изобретения предложенное в данном документе соединение может состоять по меньшей мере из около 90 мас.% одного энантиомера. В других вариантах реализации изобретения соединение может состоять из около 95, около 98 или около 99 мас.% одного энантиомера.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В других вариантах реализации в данном изобретении предлагается смесь соединений, в которой индивидуальные компоненты смеси находятся преимущественно в (S)- или (R)-изомерной конфигурации. Например, смесь соединений имеет (S)-энантиомерный избыток, более чем около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99, около 99,5% или более. В других вариантах реализации изобретения смесь соединений имеет (S)-энантиомерный избыток более чем около 55 до около 99,5%, более чем около 60 до около 99,5%, более чем около 65 до около 99,5%, более чем около 70 до около 99,5%, более чем около 75 до около 99,5%, более чем около 80 до около 99,5%, более чем около 85 до около 99,5%, более чем около 90 до около 99,5%, более чем около 95 до около 99,5%, более чем около 96 до около 99,5%, более чем около 97 до около 99,5%, более чем около 98 до более чем около 99,5%, более чем около 99 до около 99,5% или более. В других вариантах реализации изобретения смесь соединений имеет (R)-энантиомерную чистоту более чем около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99, около 99,5% или более. В некоторых других вариантах реализации изобретения смесь соединений имеет (R)-энантиомерный избыток более чем около 55 до около 99,5%, более чем около 60 до около 99,5%, более чем около 65 до около 99,5%, более чем около 70 до около 99,5%, более чем около 75 до около 99,5%, более чем около 80 до около 99,5%, более чем около 85 до около 99,5%, более чем около 90 до около 99,5%, более чем около 95 до около 99,5%, более чем около 96 до около 99,5%, более чем около 97 до около 99,5%, более чем около 98 до более чем около 99,5%, более чем около 99 до около 99,5% или более.

В других вариантах реализации изобретения смесь соединения содержит идентичные химические соединения, но в отличных стереохимических ориентациях, а именно (S)- или (R)-изомеры. Например, если описанное в данном документе соединение имеет фрагмент CH(R)- и R не представляет собой водород, тогда -CH(R)- находится в (S)- или (R)-стереохимической ориентации для каждого идентичного химического соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения смесь идентичных химических соединений представляет собой рацемическую смесь (S)- и (R)-изомеров. В другом варианте реализации изобретения смесь идентичных химических соединений (кроме их стереохимических ориентаций) содержит преимущественно (S)-изомеры или преимущественно (R)-изомеры. Например, (S)-изомеры в смеси идентичных химических соединений присутствуют в количестве около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99, около 99,5% или более относительно (R)-изомеров. В некоторых вариантах реализации изобретения (S)-изомеры в смеси идентичных химических соединений присутствуют в (S)-энантиомерном избытке, большем чем от около 55 до около 99,5%, большем чем от около 60 до около 99,5%, большем чем от около 65 до около 99,5%, большем чем от около 70 до около 99,5%, большем чем от около 75 до около 99,5%, большем чем от около 80 до около 99,5%, большем чем от около 85 до около 99,5%, большем чем от около 90 до около 99,5%, большем чем от около 95 до около 99,5%, большем чем от около 96 до около 99,5%, большем чем от около 97 до около 99,5%, большем чем от около 98 до большего чем около 99,5%, большем чем от около 99 до около 99,5% или более.

В другом варианте реализации изобретения (R)-изомеры в смеси идентичных химических соединений (кроме их стереохимических ориентаций) присутствуют в количестве около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 96, около 97, около 98, около 99, около 99,5% или более относительно (S)-изомеров. В некоторых вариантах реализации изобретения (R)-изомеры в смеси идентичных химических соединений (кроме их стереохимических ориентаций) присут-

ствуют в (R)-энантиомерном избытке, большем чем от около 55 до около 99,5%, большем чем от около 60 до около 99,5%, большем чем от около 65 до около 99,5%, большем чем от около 70 до около 99,5%, большем чем от около 75 до около 99,5%, большем чем от около 80 до около 99,5%, большем чем от около 85 до около 99,5%, большем чем от около 90 до около 99,5%, большем чем от около 95 до около 99,5%, большем чем от около 96 до около 99,5%, большем чем от около 97 до около 99,5%, большем чем от около 98 до большем чем от около 99,5%, большем чем от около 99 до около 99,5% более.

Энантиомеры могут быть изолированы из рацемических смесей с помощью методов, известных специалистам в данной области техники, включая хиральную высокоэффективную хроматографию (ВЭЖХ), образование и кристаллизацию хиральных солей, получение с помощью ассиметрических синтезов; см, например, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); *Stereochemistry of Carbon Compounds* (E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962) и *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. EIM, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972).

Оптические изомеры могут быть получены разделением рацемических смесей согласно традиционно принятым способам, например путем образования диастереомерных солей путем обработки оптически активной кислотой или основанием. Примеры подходящих кислот включают, но не ограничиваются ими, винную, диацетилвинную, дибензоилвинную, дитолуилвинную и камфорсульфокислоту. Разделение смеси диастереомеров с помощью кристаллизации с последующим высвобождением оптически активных оснований из указанных солей позволяет разделить изомеры. Другой способ включает синтез ковалентных диастереомерных молекул введением в реакцию описанных соединений с оптически чистой кислотой в активированной форме или оптически чистым изоцианатом. Синтезированные диастереомеры могут быть разделены традиционно принятыми методами, такими как хроматография, перегонка, кристаллизация или возгонка, и затем прогидролизированы с высвобождением энантиомерно обогащенного соединения. Оптически активные соединения могут быть получены, используя активные исходные соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения могут находиться в форме свободной кислоты, свободного основания, сложного эфира или соли.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая форма представляет собой таутомер. В контексте данного документа термин "таутомер" представляет собой типа изомера, который включает два или более несовместимых соединения, полученных путем по меньшей мере одной формальной миграции атома водорода и по меньшей мере одного изменения в валентности (например, одинарная связь на двойную связь, тройная связь на одинарную связь или наоборот). "Таутомеризация" включает прототропную или таутомеризацию при сдвиге протона, которая считается подвидом химии кислотно-основного равновесия. "Прототропная таутомеризация" или "таутомеризация при сдвиге протона" включает миграцию протона, сопровождающуюся изменениями в порядке связи. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Когда таутомеризация возможна (например, в растворе), химическое равновесие таутомеров может быть достигнуто. Таутомеризации (т.е. реакции, приводящие к образованию пары таутомеров) могут катализироваться кислотой или основанием или могут протекать без действия или присутствия внешнего агента. Иллюстративные примеры таутомеризаций включают, но не ограничиваются ими, кето-енольную; амид-имидную; лактам-лактимную; енамин-иминовую и енамин-(различный) енамин таутомеризации. Конкретный пример кето-енольной таутомеризации представляет собой взаимопревращение таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другой пример таутомеризации представляет кето-енольная таутомерия. Конкретный пример кето-енольной таутомерии представляет превращения таутомера пиридин-4-ола и пиридин-4(1H)-она.

Если не указано иное, указанные в данном документе структуры также предназначены, чтобы включить соединения, отличающиеся только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, кроме замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -обогащенный углерод, находятся в пределах объема описания данного изобретения

Описание также охватывает фармацевтически приемлемые формы, которые представляют собой "изотопно-меченные производные", которые представляют собой соединения, идентичные тем, которые упоминались в данном документе, кроме одного или нескольких атомов, которые заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа атома, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в описанные соединения, включают изотопы водорода углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно. Некоторые изотопно-меченные описанные соединения (например, меченные  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ ) пригодны в исследованиях распределения вещества и/или субстрата. Тритиевые (т.е.  $^3\text{H}$ ) и углерод-14 (т.е.  $^{14}\text{C}$ ) изотопы могут позволить облегчить приготовление и обнаружение. Дополнительное замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е.  $^2\text{H}$ ) может позволить получить благоприятный лечебный эффект, полученный в результате большей метаболической устойчивости (например, повышенное время полужизни *in vivo* или пониженные требования дозирования). Изотопно-меченные описанные соединения могут, в общем, быть получены замещением в



изотопно-немеченом реактиве с помощью изотопно-меченного реактива. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются соединения, которые также могут содержать неприродные соотношения изотопов атома при одном или более атомах, образующих данные соединения. Все изотопные вариации соединений, описанных в данном документе, в независимости от того радиоактивны они или нет, охватываются объемом данного описания. В некоторых вариантах реализации изобретения меченные радиоактивными изотопами соединения пригодны для изучения метаболизма и/или распределения в тканях соединений или для изменения скорости или пути метаболизма или других аспектов биологического функционирования.

"Фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т.п. Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество не нарушает фармакологическую активность описанного соединения и является нетоксичным при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения. Применения таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники, исключая любые традиционно используемые среду и средство, не совместимые с активным действующим веществом, его применением в лекарственных композициях, в соответствии с описанием в данном документе. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ включают сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как полиэтиленгликоль и пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар-агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния; окрашивающие средства; антиадгезивы; покрывающие средства; подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы; консерванты; антиоксиданты; ионообменные смолы; глинозем; стеарат алюминия; лецитин; самоэмульсифицирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как d-α-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат; поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических готовых лекарственных формах, таких как Твины или другие аналогичные полимерные матрицы доставки; сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека; глицин; сорбиновую кислоту; сорбат калия; смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот; воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, моногидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка; коллоидный силикагель; трисиликат магния; поливинилпирролидон; вещества на основе целлюлозы; полиакрилаты; воски и полиэтилен-полипропилен-блок-сополимеры. Циклодекстрины, такие как α-, β- и γ-циклодекстрин или химически модифицированные производные, такие как гидроксипропилациклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропилациклодекстрины или другие солубилизованные производные, также могут быть использованы для повышения доставки соединений, описанных в данном документе.

Определения конкретных функциональных групп и химические термины детально описаны ниже. Химические элементы идентифицированы в соответствии с Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75 th ed., inside cover, и конкретные функциональные группы, в общем, определены в описании данного документа. Дополнительно, общие принципы органической химии так же, как конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sansalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; и Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Когда перечислен диапазон значений, считают, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах диапазона. Например, считают, что "C<sub>1-6</sub>алкил" охватывает C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub> и C<sub>5-6</sub>алкил.

"Алкил" относится к нормальной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей исключительно углеродные и водородные атомы, не содержащей ненасыщенных фрагментов, имеющей от одного до десяти атомов углерода (например, C<sub>1-10</sub>алкил). Где бы это не появилось, числовой диапазон "1 до 10" относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например "1 до 10 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., до и включая 10 атомов углерода, хотя данное определение также покрывает случаи употребления термина "алкил", где числовой диапазон не указан. В некоторых вариантах реализации изобретения "алкил" может представлять собой C<sub>1-6</sub>алкильную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильные группы имеют от 1 до 10, 1 до 8, 1 до 6 или от 1 до 3 атомов углерода. Представители насыщенной нормальной цепи алкилов включают, но не ограничиваются ими, -метил, этил, n-пропил, n-бутил, n-

пентил и н-гексил; при том что насыщенные разветвленные алкилы включают, но не ограничиваются ими, изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилбутил и т.п. Алкил прикреплен к родоначальной молекуле одинарной связью. Если в описании не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$  или  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ , где каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоциклил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. В неограничивающем варианте реализации изобретения замещенный алкил может быть выбран из фторметила, дифторметила, трифторметила, 2-фторэтила, 3-фторпропила, гидроксиметила, 2-гидроксиэтила, 3-гидроксипропила, бензила и фенэтила.

"Пергалогеналкил" относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены на галоген, выбранный из фтора, хлора, брома и йода. В некоторых вариантах реализации изобретения все атомы водорода замещены фтором. В некоторых вариантах реализации изобретения все атомы водорода замещены хлором. Примеры пергалогеналкильных групп включают  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CFCl}_2$ ,  $-\text{CF}_2\text{Cl}$  и т.п.

"Алкилциклоалкил" относится к -(алкил)циклоалкильному радикалу, в котором алкил и циклоалкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными как подходящие заместители для алкила и циклоалкила соответственно. "Алкилциклоалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через алкильную группу. Термины "алкенилциклоалкил" и "алкинилциклоалкил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "алкилциклоалкила", причем термин "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно и "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

"Алкиларил" относится к -(алкил)арильному радикалу, в котором арил и алкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей арила и алкила соответственно. "Алкиларил" связан с родоначальной молекулярной структурой через алкильную группу. Термины "(алкенил)арил" и "(алкинил)арил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "(алкил)арила", причем термин "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно и "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

"Алкилгетероарил" относится к (алкил)гетероарильному радикалу, в котором гетероарил и алкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанных в качестве подходящих заместителей для гетероарила и алкила соответственно. "Алкилгетероарил" связан с родоначальной молекулярной структурой через алкильную группу. Термины "(алкенил)гетероарил" и "(алкинил)гетероарил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "(алкил)гетероарила", причем термин "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно, и "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

"Алкилгетероциклил" относится к -(алкил)гетероциклильному радикалу, в котором алкил и гетероциклил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероциклила и алкила соответственно. "Алкилгетероциклил" связан с родоначальной молекулярной структурой через алкильную группу. Термины "-(алкенил)гетероциклил" и "-(алкинил)гетероциклил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "-(алкил)гетероциклила", при том что термин "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно и "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

"Алкенил" относится к группе радикала нормальной или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющей от двух до десяти атомов углерода (т.е.  $\text{C}_{2-10}$  алкенил). Во всех случаях, когда это появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "от 2 до 10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 2 до 10 атомов углерода" означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., до и включая 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенил состоит из от двух до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации изобретения алкенил состоит из от двух до шести атомов углерода (например,  $\text{C}_{2-6}$  алкенил). Алкенил прикреплен к родоначальной молекулярной структуре с помощью одинарной связи, например этенила (т.е. винила), про-1-енила (т.е. аллила), бут-1-енила, пент-1-енила, пента-1,4-

диенила и т.п. Одна или более двойных углерод-углеродных связей может быть внутренней (такой как в 2-бутениле) или терминальной (такой как в 1-бутениле). Примеры  $C_{2-4}$ алкенильных групп включают этенил ( $C_2$ ), 1-пропенил ( $C_3$ ), 2-пропенил ( $C_3$ ), 1-бутенил ( $C_4$ ), 2-бутенил ( $C_4$ ), 2-метилпроп-2-енил ( $C_4$ ), бутадииенил ( $C_4$ ) и т.п. Примеры  $C_{2-6}$ алкенильных групп включают вышеупомянутые  $C_{2-4}$ алкенильные группы так же, как пентенил ( $C_5$ ), пентадиденил ( $C_5$ ), гексенил ( $C_6$ ), 2,3-диметил-2-бутенил ( $C_6$ ) и т.п. Дополнительные примеры алкенилов включают гептенил ( $C_7$ ), октенил ( $C_8$ ), октатриенил ( $C_8$ ) и т.п. Если в описании не указано иное, алкенильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфидил, сульфидонил, сульфидонамидил, сульфидоксил, сульфидонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с описанием в данном документе.

"Алкинил" относится к группе радикала нормальной или разветвленной углеводородной цепи, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, имеющую от двух до десяти атомов углерода (т.е.  $C_{2-10}$  алкинил). Во всех случаях, когда это появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "от 2 до 10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 2 до 10 атомов углерода" означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., до и включая 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинил содержит от двух до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации изобретения алкинил имеет от двух до шести атомов углерода (например,  $C_{2-6}$ алкинил). Алкинил прикреплен к родоначальной молекулярной структуре с помощью одинарной связи, например этинила, пропинила, бутинила, пентинила, 3-метил-4-пентинила, гексинила и т.п. Если в описании не указано иное, алкинильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфидил, сульфидонил, сульфидонамидил, сульфидоксил, сульфидонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$ , или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с описанием в данном документе.

"Алкокси" относится к  $-O$ -алкильной группе, содержащей от 1 до 10 атомов углерода нормальной, разветвленной, насыщенной циклической конфигурации и их комбинации, прикрепленной к родоначальной молекулярной структуре с помощью кислорода. Примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси,  $t$ -бутокси, пентокси, циклопропилокси, циклогексилокси и т.п. "Низший алкокси" относится к алкоксигруппам, содержащим от одного до шести атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения  $C_{1-4}$ алкокси представляет собой алкоксигруппу, которая охватывает цепи алкилов как нормального, так и разветвленного строения от 1 до 4 атомов углерода. Если в описании не указано иное, алкоксигруппа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфидил, сульфидонил, сульфидонамидил, сульфидоксил, сульфидонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе. Термины "алкенокси" и "алкинокси" находятся в соответствии с указанным выше описанием "алкокси", в которых префикс "алк" заменен на "алкен" или "алкин" соответственно, и родительские термины "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

Термин "алкоксикарбонил" относится к группе формулы (алкокси)(C=O)-, прикрепленной к родоначальной молекулярной структуре с помощью карбонильного углерода, имеющей от 1 до 10 атомов углерода. Поэтому C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонильная группа представляет собой алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, прикрепленную через свой атом кислорода к карбонильному линкеру. Значение C<sub>1-6</sub> не включает карбонильный углерод в числе атомов. "Низший алкоксикарбонил" относится к радикалу алкоксикарбонильной группы, в которой алкильная часть алкоксигруппы представляет собой низшую алкильную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения C<sub>1-4</sub>алкокси представляет собой алкоксигруппу, которая охватывает алкоксигруппы как нормального, так и разветвленного строения от 1 до 4 атомов углерода. Если в описании не указано иное, алкоксикарбонильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), -P(=O)(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>) или -O-P(=O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, где каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе. Термины "алкоксикарбонил" и "алкиноксикарбонил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "алкоксикарбонила", при том что префикс "алк" заменен на "алкен" или "алкин" соответственно, и родительские термины "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

"Ацил" относится к группам R-C(O)-, таким как, но не ограничивающихся ими, (алкил)-C(O)-, (алкенил)-C(O)-, (алкинил)-C(O)-, (арил)-C(O)-, (циклоалкил)-C(O)-, (гетероарил)-C(O)-, (гетероалкил)-C(O)- и (гетероциклоалкил)-C(O)-, в которых группа прикреплена к родоначальной молекулярной структуре с помощью карбонильной функциональной группы. В некоторых вариантах реализации изобретения C<sub>1-10</sub>ацильный радикал относится ко всему числу атомов в цепи и кольце, например алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, циклогексильной, гетероарильной или гетероциклоалкильной части плюс карбонильному атому углероду ацила. Например, C<sub>4</sub>-ацил имеет три других кольцевых или цепных атомов плюс карбонил. Если R радикал представляет собой гетероарил или гетероциклоалкил, то атомы в гетероциклическом кольце или цепные атомы вносят вклад в суммарное число цепных или кольцевых атомов. Если в описании не указано иное, "R" ацилоксигруппы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), -P(=O)(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>), или -O-P(=O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, где каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Ацилокси" относится к радикалу R(C=O)O-, в котором "R" может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, циклогексил, гетероарил или гетероциклоалкил, которые находятся в соответствии с определениями в данном документе. Ацилоксигруппа прикреплена к родоначальной молекулярной структуре с помощью кислородной функциональной группы. В некоторых вариантах реализации изобретения ацилоксигруппа представляет собой C<sub>1-4</sub>ацилокси-радикал, который соответствует суммарному числу цепных или кольцевых атомов алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, циклогексильной, гетероарильной или гетероциклоалкильной части ацилоксигруппы плюс углерод карбонильного ацила, т.е. C<sub>4</sub>-ацилокси имеет три других кольцевых или цепных атомов плюс карбонил. Если R радикал представляет собой гетероарил или гетероциклоалкил, атомы гетероциклического кольца или цепи вносят вклад в суммарное число цепных или кольцевых атомов. Если в описании не указано иное, "R" ацилоксигруппы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -OC(O)-R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub> (где t равен 1 или 2), -P(=O)(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>), или -O-P(=O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, где каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

t равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой, алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Амино" или "амин" относится к радикалу  $-N(R^b)_2$ ,  $-N(R^b)-R^b$  или  $-R^bN(R^b)-R^b$  групп, где каждый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного с помощью атома углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов сам по себе необязательно замещен в соответствии с описанием в данном документе. Когда группа  $-N(R^b)_2$  имеет два  $R^b$ , отличных от водорода, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, под  $-N(R^b)$  понимают включающий, но не ограничивающийся ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Если в описании не указано иное, аминогруппа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R_a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где t равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$ , или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

Термины "амин" и "амино" также относятся к N-оксидам групп  $-N^+(H)(R^a)O^-$  и  $-N^+(R^a)(R^a)O^-$ ,  $R^a$  в соответствии с описанием выше, где N-оксид связан с родоначальной молекулярной структурой через атом N. N-Оксиды могут быть получены как путем обработки соответствующей аминогруппы, например пероксидом водорода или м-хлорпероксибензойной кислотой. Специалист в данной области техники знаком с условиями реакции для проведения N-окисления.

"Амид" или "амидо" относится к химическому фрагменту формулы  $-C(O)N(R^b)_2$ ,  $-C(O)N(R^b)-$ ,  $-NR_bC(O)R_b$  или  $-NR_bC(O)-$ , где  $R_b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный радикал представляет собой  $C_{1-4}$ амидо или амидный радикал, который включает амидный карбонил в суммарное число атомов углерода в радикале. Когда  $-C(O)N(R^b)_2$  имеет два  $R^b$ , отличных от водорода, то они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, считается, что часть  $N(R^b)_2$  радикала  $-C(O)N(R^b)$  включает, но не ограничивается ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Если в описании не указано иное, амидогруппа  $R^b$  необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R_a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где t равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$ , или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикллил, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

Термин "амид" или "амидо" является включающим молекулы аминокислоты или белка. Любой амин, гидрокси или карбоксил в боковой цепи в соединениях, описанных в данном документе, может быть превращен в амидную группу. Методика и конкретные группы для получения таких амидов известны специалистам в данной области техники и могут быть легко найдены в источниках, на которые даются ссылки, таком как Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, который включен в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

"Амидино" относится как к радикалам  $-C(=NR^b)N(R^b)$ , так и к радикалам  $N(R^b)-C(=NR^b)-$ , где каждый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила

(связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероалкила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Ароматический" или "арил" относится к радикалу из от 6 до 14 кольцевых атомов (например, ароматическому  $C_{6-14}$  или арилу  $C_{6-14}$ ), который имеет по меньшей мере одно кольцо, имеющее сопряженную систему  $\pi$ -электронов, которая является карбоциклической (например, фенил, флуоренил и нафтил). В некоторых вариантах реализации изобретения арил представляет собой арильную группу  $C_{6-10}$ . Например, бивалентные радикалы, образованные из замещенных производных бензола и имеющие свободные валентности при кольцевых атомах, называют замещенными фениленовыми радикалами. В других вариантах реализации изобретения бивалентные радикалы, полученные из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, чьи названия заканчиваются на "-ил" путем удаления одного атома водорода при атоме углерода со свободной валентностью, называют, добавляя "-иден" к имени соответствующего одновалентного радикала, например нафтильную группу с заместителями, присоединенными в двух местах, называют нафтилиденовой. Во всех случаях, когда это появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "арил от 6 до 14", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 6 до 14 кольцевых атомов" означает, что арильная группа может состоять из 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов и т.д., до и включая 14 кольцевых атомов. Термин включает моноциклические или конденсированные полициклические группы (т.е. кольца, в которых обобществляется пара кольцевых атомов). Полициклические арильные группы включают бициклы, трициклы, тетрациклы и т.п. В полициклической группе, необходимо, чтобы только одно кольцо было ароматическим, так группы, такие как инданил, охватываются определением арила. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, феналенил, нафталенил, тетрагидронафтил, фенантренил, антраценил, флуоренил, индолил, инданил и т.п. Если в описании не указано иное, любой арильный фрагмент необязательно может быть замещен одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Арилокси" относится к группе -О-арил, включающей от 6 до 14 атомов углерода ароматической конфигурации и их комбинациям, прикрепленных к родоначальной молекулярной структуре с помощью кислорода. Арил находится в соответствии с определениями в данном документе. Примеры включают феноксид, феналенилокси, нафталенилокси, тетрагидронафтилокси, фенантренилокси, антраценилокси, флуоренилокси, индолилокси, инданилокси и т.п. "Низший арилокси" относится к арилоксильным группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода. Если в описании не указано иное, алкоксильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе. Термины "алкенокси" и "алкинокси" находятся в соответствии с указанным выше описанием "алкокси", в которых префикс "алк" заменен на "алкен" или "алкин" соответственно, и родительские термины "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с определениями в данном документе.

"Аралкил" или "арилалкил" относится к радикалу -(алкил)арил, где арил и алкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для арила и алкила соответственно. "Аралкил/арилалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через алкильную группу. Термины "аралкенил/арилалкенил" и "аралкин ил/арилалкинил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "аралкила/ариалкила", в которых "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно, и термины "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с определениями в данном документе.

"Карбамат" относится к следующим радикалам:  $-O-(C=O)-N(R^b)-$ ,  $-O-(C=O)-N(R^b)_2$ ,  $-N(R^b)-(C=O)-O-$  и  $-N(R^b)-(C=O)-OR^b$ , в которых каждый  $R^b$  независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Карбонат" относится к радикалу  $-O-(C=O)-O-$ .

"Карбонил" относится к радикалу  $-(C=O)-$ .

"Карбоксальдегид" относится к радикалу  $-(C=O)H$ .

"Карбоксил" относится к радикалу  $-(C=O)OH$ .

"Циано" относится к радикалу  $-CN$ .

"Циклоалкил" и "карбоцикл", каждый, относятся к моноциклическому или полициклическому радикалу, который состоит только из углерода и водорода и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Частично ненасыщенными циклоалкильными группами могут называть "циклоалкенил", если карбоцикл содержит по меньшей мере одну двойную связь, или "циклоалкинил", если карбоцикл содержит по меньшей мере одну тройную связь. Циклоалкильные группы включают группы, имеющие от 3 до 13 кольцевых атомов (т.е.  $C_{3-13}$ циклоалкил). Во всех случаях, когда это появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "от 3 до 10", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, "от 3 до 13 атомов углерода" означает, что циклоалкильная группа может состоять из 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода и т.д., до и включая 13 атомов углерода. Термин "циклоалкил" также включает мостиковые и конденсированные спироциклические структуры, не содержащие гетероатомов. Термин также включает моноциклические или конденсированные полициклические группы (т.е. кольца, которые обобществляют прилежащую пару кольцевых атомов). Полициклические арильные группы включают бициклы, трициклы, тетрациклы и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения "циклоалкил" может представлять собой  $C_{3-8}$ циклоалкильный радикал. В некоторых вариантах реализации изобретения "циклоалкил" может представлять собой  $C_{3-5}$ циклоалкильный радикал. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются следующими фрагментами:  $C_{3-6}$  карбоциклильные группы, включающие без ограничения циклопропил ( $C_3$ ), циклобутил ( $C_4$ ), циклопентил ( $C_5$ ), циклогексил ( $C_6$ ), циклогексенил ( $C_6$ ), циклогексадиенил ( $C_6$ ) и т.п. Примеры  $C_{3-7}$  карбоциклильных групп включают норборнил ( $C_7$ ). Примеры карбоциклильных групп  $C_{3-8}$  включают вышеупомянутые карбоциклильные группы  $C_{3-7}$  так же, как циклогептил ( $C_7$ ), циклогептадиенил ( $C_7$ ), циклогептатриенил ( $C_7$ ), циклооктил ( $C_8$ ), бицикло[2,2,1]гептан, бицикло[2,2,2]октан и т.п. Примеры  $C_{3-13}$  карбоциклильных групп включают вышеупомянутые карбоциклильные группы  $C_{3-8}$  так же, как октагидро-1H-инденил, декагидронафталенил, спиро[4,5,5]деканил и т.п. Если в описании не указано иное, циклоалкильная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, имино, аزيد, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, сил, сульфид, сульфидил, сульфонила, сульфониламин, сульфоксид, сульфонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе. Термины "циклоалкенил" и "циклоалкинил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "циклоалкила", причем префикс "алк" заменен на "алкен" или "алкин" соответственно, и родительские термины "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе. Например, циклоалкенильная группа может иметь от 3 до 13 кольцевых атомов так же, как от 5 до 8 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкинильная группа может иметь от 5 до 13 кольцевых атомов.

"Циклоалкилалкил" относится к  $-(\text{циклоалкил})\text{алкильному}$  радикалу, в котором циклоалкил и алкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для циклоалкила и алкила соответственно. "Циклоалкилалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через циклоалкильную группу. Термины "циклоалкилалкенил" и "циклоалкилалкинил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "циклоалкилалкила", причем термин "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно, и "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с определениями в данном документе.

"Циклоалкилгетероциклоалкил" относится к  $-(\text{циклоалкил})\text{гетероциклоалкильному}$  радикалу, в котором циклоалкил и гетероциклоалкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и ко-

торые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероциклоалкила и циклоалкила соответственно. "Циклоалкилгетероциклоалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через циклоалкильную группу.

"Циклоалкилгетероарил" относится к -(циклоалкил)гетероарильному радикалу, в котором циклоалкил и гетероарил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероарила и циклоалкила соответственно. "Циклоалкилгетероарил" связан с родоначальной молекулярной структурой через циклоалкильную группу.

В контексте данного документа "ковалентная связь" или "непосредственная связь" относится к одинарной связи, соединяющей две.

"Сложный эфир" относится к радикалу формулы  $-C(O)OR^b$  или  $-R^bOC(O)-$ , где  $R^b$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила. Любой амин, гидроксил или карбоксил в боковой цепи соединений, описанных в данном документе, может быть эстерифицирован. Способы и конкретные группы для получения таких сложных эфиров известны специалистам в данной области техники и могут легко быть найдены в источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999, который включен в данное описание в полном объеме посредством ссылки. Если в описании не указано иное, сложноэфирная группа необязательно может быть замещена одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксил, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфенил, сульфенил, сульфониламидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$ , или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Эфир" относится к радикалу  $-O-R^b-O-$ , в котором каждый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Галогено", "галогенил" или иначе, "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналкинил" и "галогеналкокси" включают алкильные, алкенильные, алкинильные и алкоксильные структуры, замещенные одной или более групп галогенов или их комбинациями. Например, термины "фторалкил" и "фторалкокси" включают галогеналкильные и галогеналкоксильные группы соответственно, в которых галоген представляет собой фтор, такие как, но не ограничивающиеся ими, трифторметил, дифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т.п. Каждая из алкильных, алкенильных, алкинильных и алкоксильных групп находится в соответствии с определениями в данном документе и может быть дополнительно замещена в соответствии с определениями в данном документе.

"Гетероалкил", "гетероалкенил" и "гетероалкинил" включают алкильные, алкенильные и алкинильные радикалы соответственно, которые имеют одну или более скелетных цепочек атомов, выбранных из отличающихся от углерода, например кислорода, азота, серы, фосфора или их комбинаций. Числовой диапазон может быть задан, например,  $C_{1-4}$ гетероалкилом, который относится к суммарной длине цепи, которая в данном примере составляет 4 атома. Например, радикал  $-CH_2OCH_2CH_3$  относится к " $C_4$ " гетероалкилу, который включает гетероатомный центр в описании длины цепи атомов. Связь с родоначальной молекулярной структурой может быть осуществлена как через гетероатом, так и/или углерод в гетероалкильной цепи. Например, N-содержащий гетероалкильный фрагмент относится к группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов представляет собой атом азота. Один или более гетероатомов в гетероалкильном радикале необязательно могут быть окислены. Один или более атомов азота, если присутствуют, также необязательно могут быть кватернизированы. Например, гетероалкил также включает скелетные цепи, замещенные одним или более N-окисных заместителей ( $-O-$ ). Иллюстративные примеры гетероалкильных групп включают, без ограничения, эфиры, такие как метоксизтанил ( $-CH_2CH_2OCH_3$ ), этоксиметанил ( $-CH_2OCH_2CH_3$ ), (метоксиметокси)этанил ( $-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$ ), (метоксиметокси)метанил ( $-CH_2OCH_2OCH_3$ ) и (метоксизтокси)метанил ( $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ) и т.п.; амины, такие как ( $-CH_2CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ,  $-CH_2NHCH_2CH_3$ ,  $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ ) и т.п. Гетероалкил,



гетероалкенил и гетероалкинильные группы, каждая, необязательно могут быть замещены одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силан, сульфинил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевины,  $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$  или  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ , где каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Гетероалкиларил" относится к  $-(\text{гетероалкил})\text{арильному}$  радикалу, в котором гетероалкил и арил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероалкила и арила соответственно. "Гетероалкиларил" связан с родоначальной молекулярной структурой через атом гетероалкильной группы.

"Гетероалкилгетероарил" относится к  $-(\text{гетероалкил})\text{гетероарильному}$  радикалу, в котором гетероалкил и гетероарил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероалкила и гетероарила соответственно. "Гетероалкилгетероарил" связан с родоначальной молекулярной структурой через атом гетероалкильной группы.

"Гетероалкилгетероциклоалкил" относится к  $-(\text{гетероалкил})\text{гетероциклоалкильному}$  радикалу, в котором гетероалкил и гетероциклоалкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероалкила и гетероциклоалкила соответственно. "Гетероалкилгетероциклоалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через атом гетероалкильной группы.

"Гетероалкилциклоалкил" относится к  $-(\text{гетероалкил})\text{циклоалкильному}$  радикалу, в котором гетероалкил и циклоалкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероалкила и циклоалкила соответственно. "Гетероалкилциклоалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через атом гетероалкильной группы.

"Гетероарил" или иначе "гетероароматический" относится к радикалу 5-18-членной моноциклической или полициклической (например, бициклической, трициклической, тетрациклической и т.п.) ароматической кольцевой системы (например, имеющей 6, 10 или 14  $\pi$ -электронов, обобществленных в кольце), имеющую кольцевые атомы углерода и 1-6 кольцевых гетероатомов, в ароматической кольцевой системе, в которой каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-18-членный гетероарил"). Гетероарильные полициклические кольцевые системы могут включать один или более гетероатомов в одном или более колец. Во всех случаях, когда это появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "от 5 до 18", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например "от 5 до 18 кольцевых атомов" означает, что гетероарильная группа может состоять из 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов и т.д., до и включая 18 кольцевых атомов. В некоторых случаях гетероарил может иметь от 5 до 14 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет, например, бивалентные радикалы, полученные из одновалентных радикалов, названия которых заканчиваются на "-ил", путем удаления одного из атомов водорода от атома со свободной валентностью, называются, прибавляя "-ен" к названию соответствующего одновалентного радикала, например пиридинильная группа с заместителями, прикрепленными в двух точках, представляет собой пиридилен.

Например, N-содержащий "гетероароматический" или "гетероарильный" фрагмент относится к радикалу ароматической группы, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца представляет собой азот. Один или более гетероатомов в гетероарильном радикале необязательно могут быть окислены. Один или более атомов азота, если присутствуют, также необязательно могут быть кватернизированы. Гетероарил также включает кольцевые системы с одним или более N-оксидных заместителей ( $-\text{O}-$ ), таких как пиридинильные N-оксиды. Гетероарил прикреплен к родоначальной молекулярной структуре через любой кольцевой атом.

"Гетероарил" также включает кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо, в соответствии с определениями выше, конденсировано с одной или более арильных групп, причем точка прикрепления к родоначальной молекулярной структуре находится как в арильном, так и гетероарильном кольце, или в котором гетероарильное кольцо, в соответствии с определениями выше, конденсировано с одной или более циклоалкильных или гетероциклических групп, в которых точка прикрепления к родоначальной молекулярной структуре находится в гетероарильном кольце. Для полициклических гетероарильных групп, в которых одно кольцо не содержит гетероатома (например, индолил, хинолинил, карбазол и

т.п.), точка прикрепления к родоначальной молекулярной структуре может находиться в каждом кольце, т.е. как в кольце, содержащем гетероатом (например, 2-индолил), так и кольцо, не содержащее гетероатома (например, 5-индолил). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-10-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов в ароматической циклической системе, в которой каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-10-членный гетероарил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-8-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов в ароматической циклической системе, в которой каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-8-членный гетероарил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой 5-6-членную ароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов в ароматической циклической системе, в которой каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-6-членный гетероарил"). В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1-3 кольцевых гетероатомов и выбран из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероарил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы.

Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[ф]иазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензооксазолил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензопиранонил, бензофуразанил, бензотиазолил, бензотиенил(бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо [4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклопента[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуразанил, фуранонил, фуоро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изиндолил, индолинил, изиндолинил, изохинолинил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтаридинил 1,6-нафтаридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6а,7,8,9,10,10а-окстагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]тиено[2,3-d] пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, тиапиранил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании не указано иное, гетероарильный фрагмент необязательно может быть замещен одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидроксид, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, сил, сульфид, сульфидил, сульфидонил, сульфидонил, сульфоксид, сульфидонил, мочевины,  $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ , или  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ , где каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Гетероарилалкил" относится к -(гетероарил)алкильному радикалу, в котором гетероарил и алкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероарила и алкила соответственно. "Гетероарилалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через любой атом гетероарильной группы.

"Гетероарилгетероциклоалкил" относится к радикалу (гетероарил)гетероциклоалкильному радикалу, в котором гетероарил и гетероциклоалкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероарила и гетероциклоалкила соответственно. "Гетероарилгетероциклоалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через любой атом гетероарильной группы.

"Гетероарилциклоалкил" относится к -(гетероарил)циклоалкильному радикалу, в котором гетероа-

рил и циклоалкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероарила и циклоалкила соответственно, "гетероарилциклоалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через любой атом гетероарильной группы.

"Гетероциклил", "гетероциклоалкил" или "гетерокарбоциклил", каждый, относится к любому от 3 до 18-членному неароматическому моноциклическому или полициклическому фрагменту, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы. Гетероциклильная группа может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, в которой полициклическое кольцо может быть конденсированной, мостиковой или спиро-циклической системой. Гетероциклильные полициклические кольцевые системы включают один или более гетероатомов в одном или обоих кольцах. Гетероциклильная группа может быть насыщенной или частично ненасыщенной. Частично ненасыщенные гетероциклоалкильные группы могут называться "гетероциклоалкенилалкенильными", если гетероциклил содержит одну двойную связь или "гетероциклоалкинильными", если гетероциклил содержит по меньшей мере одну тройную связь. Во всех случаях, когда это появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как "от 5 до 18", относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например "от 5 до 18 кольцевых атомов" означает, что гетероциклильная группа может состоять из 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов и т.д., до и включая 18 кольцевых атомов. Например, бивалентные радикалы, полученные из одновалентных гетероциклильных радикалов, названия которых заканчиваются на "-ил", путем удаления одного атома водорода от атома со свободной валентностью, называют, добавляя "-ен" к названию соответствующего моновалентного радикала, например пиперидиновая группа с заместителями, прикрепленными в двух местах называется пиперидиленовой.

N-содержащий гетероциклильный фрагмент относится к радикалу неароматической группы, в которой по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой атом азота. Гетероатом(ы) в гетероциклильном радикале необязательно могут быть окислены. Один или более атомов азота, если присутствуют, необязательно могут быть кватернизированы. Гетероциклил также включает кольцевые системы, замещенные одним или более N-оксидных (-O-) заместителей, таких как N-оксиды пиперидинила. Гетероциклил прикреплен к родоначальной молекулярной структуре с помощью любого из кольцевых атомов.

"Гетероциклил" также включает кольцевые системы, в которых гетероциклильное кольцо, находящееся в соответствии с определениями выше, конденсировано с одной или более карбоциклильных групп, при том что точка прикрепления находится как в карбоциклильном, так и гетероциклильном кольце или кольцевых системах, при том что гетероциклильное кольцо, находящееся в соответствии с определениями выше, конденсировано с одной или более арильных или гетероарильных групп, при том что точка прикрепления к родоначальной молекулярной структуре находится в гетероциклильном кольце. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-14-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, при том что каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-14-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклильная группа представляет собой 3-10-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, при том что каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("3-10-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-8-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-8-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклильная группа представляет собой 5-6-членную неароматическую кольцевую систему, имеющую кольцевые атомы углерода и 1-4 кольцевых гетероатомов, причем каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода, фосфора и серы ("5-6-членный гетероциклил"). В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероциклил имеет 1-3 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероциклил имеет 1-2 кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-6-членный гетероциклил имеет 1 кольцевой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы.

Иллюстративные примеры 3-членных гетероциклилов, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азиридирил, оксиранил и тиофенил. Иллюстративные примеры 4-членных гетероциклилов, содержащих 1 гетероатом включают, без ограничения, азетидинил, оксетанил и тиетанил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклилов, содержащих 1 гетероатом включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил и пирролил-2,5-дион. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклилов, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, диоксоланил, оксатиоланил, тиазолидинил и дитиоланил. Иллюстративные примеры 5-членных гетероциклилов, содержащих 3 гетероатома, включают, без ограничения, триазилинил, диазолонил, оксадиазолинил и тиадиазолинил. Иллюстративные примеры 6-членных гете-

роциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, пиперидинил, тетрагидропиранил, дигидропиридинил и тианил. Иллюстративные примеры 6-членных гетероциклических групп, содержащих 2 гетероатома, включают, без ограничения, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, дитианил, диоксанил и триазинанил. Иллюстративные примеры 7-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азапанил, оксепанил и тиепанил. Иллюстративные примеры 8-членных гетероциклических групп, содержащих 1 гетероатом, включают, без ограничения, азоканил, аксепанил и тиоканил. Иллюстративные примеры бициклических гетероциклических групп включают, без ограничения, индолинил, изоиндолинил, дигидробензофуранил, дигидробензотиенил, тетрагидробензотиенил, тетрагидробензофуранил, бензоксанил, бензопирролидинил, бензопиперидинил, бензоксалил, бензотиоланил, бензотианил, тетрагидроиндолилтетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, декагидроизохинолинил, 3-1Н-бензимидазол-2-он, (1-замещенный)-2-оксо-бензимидазол-3-ил, октагидрохроменил, октагидроизохроменил, декагидронафтиридинил, декагидро-1,8-нафтиридинил, октагидропирроло[3,2-b]пиррол, фенантридинил, индолинил, фталимидил, нафталимидил, хроманил, хроменил, 1Н-бензо[с][1,4]дiazепинил, 1,4,5,7-тетрагидропирано[3,4-b]пирролил, 5,6-дигидро-4Н-фуоро[3,2-b]пирролил, 6,7-дигидро-5Н-фуоро[3,2-b]пиранил, 5,7-дигидро-4Н-тиено[2,3-с]пиранил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, гидрофуоро[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-b]пиридинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и т.п.

Если в описании не указано иное, гетероциклический фрагмент необязательно может быть замещен одним или более заместителями, которые независимо включают ацил, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкиларил, циклоалкил, аралкил, арил, арилокси, amino, амидо, амидино, имино, азид, карбонат, карбамат, карбонил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклоалкил, гидрокси, циано, галоген, галогеналкокси, галогеналкил, сложный эфир, эфир, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонил, нитро, оксо, фосфат, фосфонат, фосфинат, силлил, сульфенил, сульфонил, сульфонамидил, сульфоксил, сульфонат, мочевино,  $-\text{Si}(\text{R}^a)_3$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ , или  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ , где каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый из указанных фрагментов может необязательно быть замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Гетероциклилалкил" относится к  $-(\text{гетероцикл})\text{алкильному}$  радикалу, в котором гетероцикл и алкил находятся в соответствии с описанием в данном документе и которые необязательно замещены одним или более заместителями, описанными в качестве подходящих заместителей для гетероциклила и алкила соответственно. "Гетероциклилалкил" связан с родоначальной молекулярной структурой через любой атом гетероциклической группы. Термины "гетероциклилалкенил" и "гетероциклилалкинил" находятся в соответствии с указанным выше описанием "гетероциклилалкила", причем термин "алкил" заменен на "алкенил" или "алкинил" соответственно и "алкенил" или "алкинил" находятся в соответствии с описанием в данном документе.

"Имино" относится к радикалу  $-(\text{C}=\text{N})-\text{R}^b$ , где  $\text{R}^b$  выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Фрагмент" относится к специфическому сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты, часто химические частицы, вставленные в или присоединенные к молекуле.

"Нитро" относится к радикалу  $-\text{NO}_2$ .

"Окса" относится к радикалу  $-\text{O}-$ .

"Оксо" относится к радикалу  $=\text{O}$ .

"Фосфат" относится к радикалу  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^b)_2$ , где каждый  $\text{R}^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда  $\text{R}^b$  представляет собой водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен подходяще заряженным противоионом.

"Фосфонат" относится к радикалу  $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^b)(\text{OR}^b)$ , где каждый  $\text{R}^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть

необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда  $R^b$  представляет собой водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен подходяще заряженным противоионом.

"Фосфинат" относится к радикалу  $-P(=O)(R^b)(OR^b)$ , где каждый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда  $R^b$  представляет собой водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен подходяще заряженным противоионом.

"Фосфиноксид" относится к радикалу  $-P(=O)(R^b)(R^b)$ , где каждый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда  $R^b$  представляет собой водород и в зависимости от pH, водород может быть заменен подходяще заряженным противоионом.

"Силил" относится к радикалу  $-Si(R^b)_3$ , где каждый  $R^b$  независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Сульфанил", "сульфид" и "тио", каждый, относятся к радикалу  $-S-R^b$ , где  $R^b$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. Например, "алкилтио" относится к радикалу "алкил-S-" и "арилтио" относится к радикалу "арил-S-", каждый из которых связан с родоначальной молекулярной группой через атом S. Термины "сульфид", "тиол", "меркапто" и "меркаптан", каждый, могут относиться к группе  $-R^bSH$ .

"Сульфинил" или "сульфоксид" относятся к радикалу  $-S(O)-R^b$ , в котором для "сульфинил"  $R^b$  представляет собой H и для "сульфоксида"  $R^b$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов которых сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Сульфони́л" или "сульфон" относятся к радикалу  $-S(O)_2-R^b$ , в котором  $R^b$  выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного с помощью углеродной цепи или связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из которых фрагментов сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Сульфонамидил" или "сульфонамидо" относятся к следующим радикалам:  $-S(=O)_2-(R^b)_2$ ,  $-N(R^b)-S(=O)_2-R^b$ ,  $-S(=O)_2-N(R^b)-$  или  $-N(R^b)-S(=O)_2-$ , где каждый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе. Группы  $R^b$  в  $-S(=O)_2-(R^b)_2$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 4-, 5-, 6-, или 7-членного гетероциклического кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения термин обозначает  $C_{1-4}$ сульфонамидо, при том что каждый  $R^b$  в сульфонамидо содержит 1 углерод, 2 углерода, 3 углерода или 4 углерода в целом.

"Сульфоксил" или "сульфоксид" относится к радикалу  $-S(=O)_2OH$ .

"Сульфонат" относится к радикалу  $-S(=O)_2-OR^b$ , при том что  $R^b$  выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилал-

кила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

"Тиокарбонил" относится к  $-(C=S)$ -радикалу.

"Мочевина" относится к  $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)_2$  или  $-N(R^b)-(C=O)-N(R^b)$ -радикалу, где каждый  $R^b$  независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гетероалкила (связанного через атом углерода цепи), циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила (связанного через кольцевой атом углерода), гетероциклоалкилалкила, гетероарила (связанного через кольцевой атом углерода) или гетероарилалкила, если в описании не указано иное, каждый из фрагментов сам по себе может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном документе.

Где группы заместителей, указанные в их принятых химических формулах, написанных слева направо, равно охватывают химически идентичные заместители, которые могли бы быть написаны справа налево, например  $-CH_2O-$  является эквивалентом  $-OCH_2-$ .

"Уходящая группа или атом" представляет собой любую группу или атом, который в условиях реакции, может отщепиться от исходного материала, вызывая таким образом реакцию в указанном месте. Подходящие неограничивающие примеры таких групп, если не указано иное, включают атомы галогенов, мезилокси, п-нитробензолсульфонилокси, трифторметилокси и тозилкосигруппы.

"Защитная группа" имеет традиционно принятое значение, связанное с ним в органическом синтезе, т.е. группа, которая селективно блокирует одно или более реакционно-способных мест в полифункциональном соединении, такая что химическая реакция может быть проведена селективно по другому незащищенному реакционно-способному месту и такая что группа может быть легко удалена после того, как селективная реакция завершена. Неограничивающие варианты реализации функциональных групп, которые могут быть скрыты с помощью защитной группы, включают амин, гидроксид, тиол, карбоновую кислоту и альдегид; например, гидроксизащищенная форма, когда по меньшей мере одна из гидроксигрупп, присутствующих в соединении, защищена гидроксизащитной группой. Разнообразие защитных групп описано, например, в T.H. Greene and R.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999), включенной в данное описание в полном объеме посредством ссылки. Дополнительную информацию о методах защитных групп (материалы, методы и стратегии протекции и депротекции) и других превращений в органической химии, пригодных в получении соединений, описанных в данном документе, см. в R. Larock, *Comprehensive organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene и P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., John Wiley и Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995). Указанные ссылки включены в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

Термины "замещенный" или "замещение" означают, что по меньшей мере один атом водорода, присутствующий в группе атома (например, углерода или атома азота), заменен допустимым заместителем, например заместителем, который при замещении водорода приводит к устойчивому соединению, например соединению, которое не испытывает спонтанного превращения таким путем, как перегруппировка, циклизация, отщепление или другой реакцией. Если не указано иное, "замещенная" группа может иметь заместитель в одном или более замещаемых положениях группы, и когда более чем одно положение в любой взятой структуре замещено, заместитель представляет собой аналогичный или отличный от него в каждом положении. Подходящие заместители включают одну или более групп(у), индивидуально и независимо выбранных из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкиларила, циклоалкила, аралкила, арила, арилокси, амина, амидо, амидино, имино, азида, карбоната, карбамата, карбонила, гетероалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетероциклоалкила, гидроксид, циано, галогена, галогеналкокси, галогеналкила, сложного эфира, эфира, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонила, нитро, оксо, фосфата, фосфоната, фосфината, силила, сульфинила, сульфонил, сульфонила, сульфонила, сульфоксид, сульфоната, мочевины,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равен 1 или 2),  $-P(=O)(R^a)(R^a)$  или  $-O-P(=O)(OR^a)_2$ , где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, карбоцикл, карбоциклалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил или гетероарилалкил и каждый из указанных фрагментов может быть необязательно замещен в соответствии с определениями в данном описании. Например, циклоалкильный заместитель может иметь галоген, замещенный при или более кольцевых атомов углерода, и т.п. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеуказанных производных, известны специалистам в данной области техники и могут быть найдены в ссылках выше, таких как Greene и Wuts.

Подходящие заместители включают, но не ограничиваются ими, галогеналкил и тригалогеналкил, алкоксиалкил, галогеналкил,  $-M$ -гетероарил,  $-M$ -гетероцикл,  $-M$ -арил,  $-M-OR^a$ ,  $-M-N(R^a)_2$ ,  $-M-OC(O)N(R^a)_2$ ,  $-M-C(=NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-M-C(=NR^a)OR^a$ ,  $-M-P(O)(R^a)_2$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-M-NR^aC(O)R^a$ ,  $-M-NR^aC(O)OR^a$ ,  $-M-C(O)R^a$ ,  $-M-C(=S)R^a$ ,  $-M-C(=S)NR^aR^a$ ,  $-M-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-M-C(O)NR^a-M-N(R^a)_2$ ,  $-M-NR^aC(NR^a)N(R^a)_2$ ,  $-M-NR^aC(S)N(R^a)_2$ ,  $-M-S(O)_2R^a$ ,  $-MC(O)R^a$ ,  $-M-OC(O)R^a$ ,  $-MC(O)SR^a$ ,

$-M-S(O)_2N(R^a)_2$ ,  $-C(O)-M-C(O)R^a$ ,  $-MCO_2R^a$ ,  $-MC(=O)N(R^a)_2$ ,  $-M-C(=NH)N(R^a)_2$  и  $-M-OC(=NH)N(R^a)_2$  (где М представляет собой  $C_{1-6}$ алкильную группу).

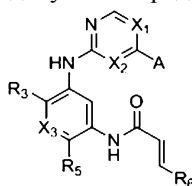
Когда кольцевая система (например, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил) замещена числом заместителей, различающихся в широко указанных пределах, понятно, что суммарное число заместителей не превышает обычно доступной валентности в существующих условиях. Поэтому, например, фенильное кольцо, замещенное "р" заместителями (где "р" находится в пределах от 0 до 5), может иметь от 0 до 5 заместителей, причем, понятно, что кольцо пиридинного остатка, замещенное "р" заместителями, имеет число заместителей, находящееся в пределах от 0 до 4. Максимальное число заместителей, которое группа в описанных соединениях может иметь, может быть легко определено. Замещенная группа охватывает только те комбинации заместителей и переменных, которые приводят к образованию устойчивого или химически возможного соединения. Устойчивое или химически возможное вещество представляет собой, среди прочих факторов, вещество, имеющее устойчивость, достаточную, чтобы позволить его получение и обнаружение. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные соединения являются достаточно устойчивыми для того, чтобы не существенно изменяться при хранении при температуре  $40^\circ C$  или менее, в отсутствие влаги (например, менее чем около 10, менее чем около 5, менее чем около 2, менее чем около 1 или менее чем около 0,5%) или других химически реакционных условиях, например по меньшей мере около 3 дней, по меньшей мере около 1 недели, по меньшей мере около 2 недель, по меньшей мере около 4 недель или по меньшей мере около 6 недель.

Термины "смешивать, смешивающий, смешать, смешивание" относятся к действию прибавления по меньшей мере одного химического вещества к другому(им) химическому(им) веществу(ам) как последовательно, так и одновременно. В некоторых вариантах реализации изобретения приведение указанных веществ в контакт может привести к превращению исходных химических веществ в одно или более отличных от них химических веществ. Данное превращение может произойти путем одной или более химических реакций, например, когда ковалентные связи образуются, разрываются, перегруппировываются и т.п. Неограничивающий пример включает гидролиз сложного эфира в спирт и карбоновую кислоту, который может быть осуществлен при комбинации сложного эфира с подходящим основанием. В другом неограничивающем примере арилфторид может быть смешан с амином с получением ариламина способом замещения. Указанные термины также включают изменения в ассоциации химических веществ, содержащих заряженные фрагменты и создание химических веществ, содержащих заряженные фрагменты, таких как, но не ограничивающихся ими, образование N-оксида, образование соли присоединения кислоты, образование соли присоединения основания и т.п. Указанные термины включают создание и/или превращение веществ радикальной природы и изотопно-меченных химических веществ.

Термины "превращать, превращающийся, превратить, превращение" относятся к разновидности "комбинации" и ее грамматическим эквивалентам, в которых действие одного или более реагентов превращает одну или более функциональных групп в химическом веществе в другую(ие) функциональную(ые) группу(ы). Например, превращение включает, но не ограничивается ими, превращение функциональной нитрогруппы в химическом веществе в амин под действием восстанавливающего агента. Превращения также включают изменения в химических веществах, содержащих заряженные фрагменты, химических веществах радикальной природы и изотопно-меченных химических веществах. Тем не менее, термин "превратить" не включает замену стабильных связей в описанных классах и соединениях.

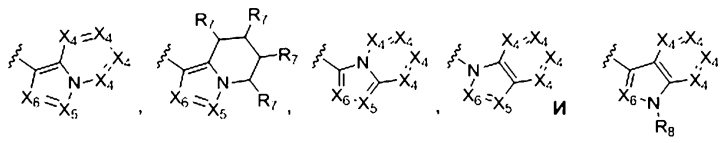
### Соединения

В одном аспекте изобретения в данном документе предлагаются соединения формулы I



Формула I

где А выбран из



$X_1$  выбран из N и  $CR_1$ ;

$X_2$  выбран из N и  $CR_2$ ;

$X_3$  выбран из N и  $CR_4$ ;

каждый  $X_4$  независимо выбран из N и  $CR_7$ ;

$X_5$  выбран из N и  $CR_8$ ;

$X_6$  выбран из N и  $CR_9$ ;

R<sub>1</sub> выбран из H, ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкоксикарбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, карбоксила, сложного эфира, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, гидрокси, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфинооксида, меркапто, тию, алкилтию, арила, тиокарбонила, сульфонила, сульфонамидила, сульфоксила, сульфоната, мочевины, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, и R<sub>4</sub>, каждый независимо, выбраны из H, алкила, алкокси, галогена, CN, и NO<sub>2</sub>, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>5</sub> выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub> и -SR<sub>11</sub>, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>; или когда R<sub>5</sub> представляет собой -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, тогда R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>6</sub> выбран из H, ацила, алкила, amino, галогена, CN, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>7</sub> независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, карбонила, сложного эфира, галогена, CN и NO<sub>2</sub>, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

и при этом любые две смежные R<sub>7</sub> группы могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного колец, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

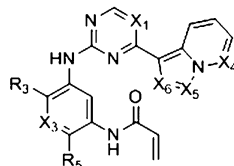
R<sub>8</sub> выбран из H, ацила, алкила, амидо, amino, карбамата, карбонила и мочевины, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>9</sub> выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, amino, амида, сложного эфира, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

каждый R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> независимо выбран из H, ацила, алкила, карбонила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>; и

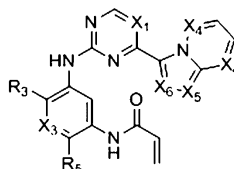
каждый R<sub>12</sub> независимо выбран из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкоксикарбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, сложного эфира, галогена, CN, NO<sub>2</sub>, гидроксила, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфинооксида, тию, алкилтию, арилтию, тиокарбонила, сульфонила, сульфонамидила, сульфоксила, сульфоната, мочевины, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Aa



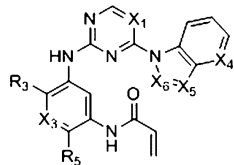
Формула Aa

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Ab



Формула Ab

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Ac

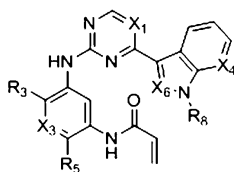


Формула Ac

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой

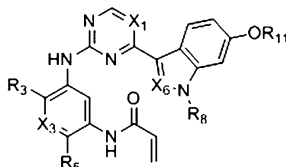


соединение формулы Ad



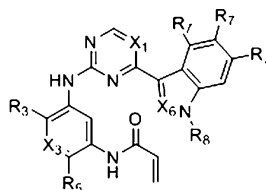
Формула Ad

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Ae



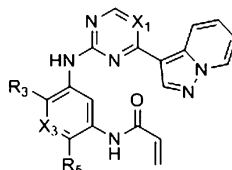
Формула Ae

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Af



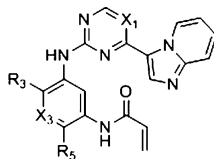
Формула Af

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Ba



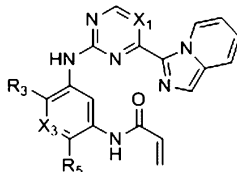
Формула Ba

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bb



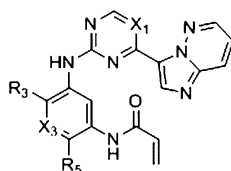
Формула Bb

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bc



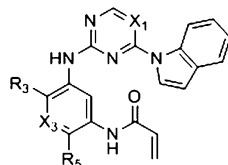
Формула Bc

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bd



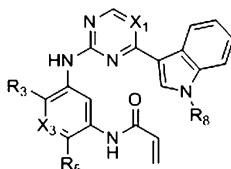
Формула Bd

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Be



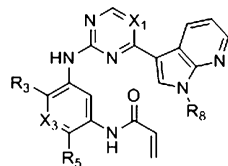
Формула Be

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bf



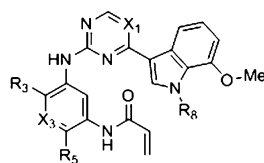
Формула Bf

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bg



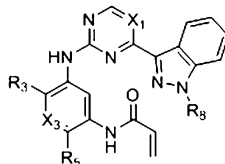
Формула Bg

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bh



Формула Bh

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может представлять собой соединение формулы Bi



Формула Bi

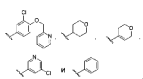
Следующие варианты реализации применимы к любому и всем соединениям формулы I, включая, но не ограничиваясь ими, формулы Aa, Ab, Ac, Ad, Ae, Af, Ba, Bb, Be, Bd, Be, Bf, Bg, Bh и Bi.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  $CR_1$ . В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой  $CR_2$ , где  $R_2$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой N и  $X_2$  может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения



риантах реализации изобретения А может представлять собой . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> выбран из H алкила, алкокси, амидо и CN. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> представляет собой алкокси и алкокси представляет собой -OMe. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>5</sub> может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>5</sub> может представлять собой CR<sub>8</sub>, где R<sub>8</sub> выбран из H и алкила. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой , X<sub>5</sub> может представлять собой CR<sub>8</sub>, где R<sub>8</sub> представляет собой алкил и алкил представляет собой Me. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>6</sub> может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>6</sub> может представлять собой CR<sub>9</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из H, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1 или 2 R<sub>12</sub>. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой . X<sub>6</sub> может представлять собой CR<sub>9</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и каждый X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой , X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где любые две смежные группы R<sub>7</sub> могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца, каждое из которых может быть замещено 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>. В других вариантах реализации изобретения А может быть выбран из ,  и . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> выбран из H, алкила, алкокси, амидо, сложного эфира, циклогексила и CN. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> выбран из H алкила, алкокси, амидо и CN. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>4</sub> может представлять собой CR<sub>7</sub>, где R<sub>7</sub> представляет собой алкокси и алкокси представляет собой -OMe. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и R<sub>8</sub> может быть выбран из H и алкила, где алкил замещен 0 или 1 R<sub>12</sub> и R<sub>12</sub> представляет собой amino. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и R<sub>8</sub> может представлять собой алкил, где алкил представляет собой Me или Et. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и R<sub>8</sub> может представлять собой алкил, где алкил замещен 0 или 1 R<sub>12</sub>, где R<sub>12</sub> представляет собой амидо или гидрокси. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и R<sub>8</sub> может представлять собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>6</sub> может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>6</sub> может представлять собой CR<sub>9</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из H, CN, алкила, сложного эфира, амидо, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1 или 2 R<sub>12</sub>. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и X<sub>6</sub> может представлять собой CR<sub>9</sub>, где R<sub>9</sub> выбран из H, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1 или 2 R<sub>12</sub>. В других вариантах реализации изобретения А

может представлять собой ,  $X_6$  может представлять собой  $CR_9$ , где  $R_9$  выбран из . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_4$  представляет собой  $CR_7$ , и  $R_7$  выбран из циано, сложного эфира и гетероарила. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_4$  представляет собой  $CR_7$ , и  $R_7$  представляет собой сложный

эфир. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_4$  представляет собой  $CR_7$ , и  $R_7$  представляет собой сложный эфир. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

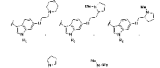
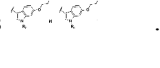
В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_4$  может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_4$  может представлять собой  $CR_7$ , где  $R_7$  выбран из H, алкила, алкокси, амидо и CN. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

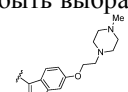
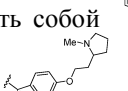
и  $X_4$  может представлять собой  $CR_7$ , где  $R_7$  представляет собой алкокси. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_4$  может представлять собой  $CR_7$ , где  $R_7$  представляет собой алкокси и алкокси представляет собой -OMe. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

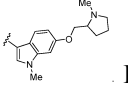
и  $R_8$  может быть выбран из H и алкила. В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $R_8$  может представлять собой алкил, где алкил представляет собой Me. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

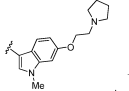
и  $R_8$  может представлять собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой  и  $X_6$  может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

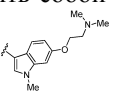
и  $X_6$  может представлять собой  $CR_9$ , где  $R_9$  выбран из H, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

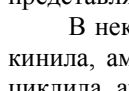
$X_6$  может представлять собой  $CR_9$ , где  $R_9$  выбран из . В некоторых вариантах реализации изобретения А может быть выбран из .

В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой . В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

В других вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

В некоторых вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

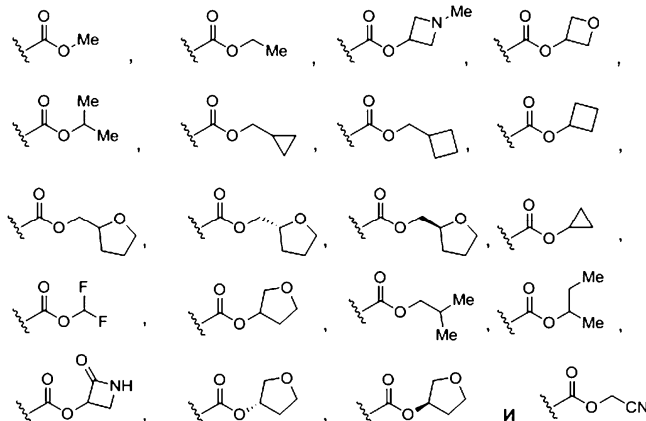
В дополнительных вариантах реализации изобретения А может представлять собой .

представлять собой .

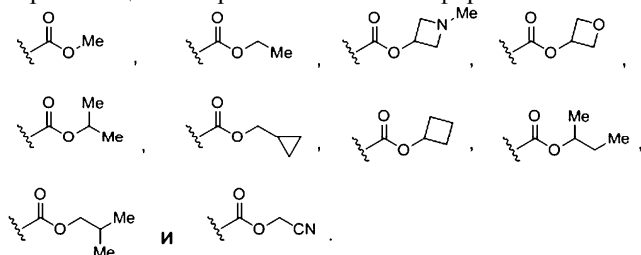
В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_1$  может быть выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, амидо, amino, сложного эфира, галогена, CN, циклоалкила, мочевины, фосфиноксида, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_1$  может быть выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, амидо, amino, сложного

эфира, галогена, CN, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $R_1$  может быть выбран из H, алкила, амидо, сложного эфира, галогена и CN, каждый из которых замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ . В дополнительных вариантах реализации изобретения  $R_1$  может представлять собой сложный эфир или амидо, каждый из которых замещен 1 или 2  $R_{12}$ .

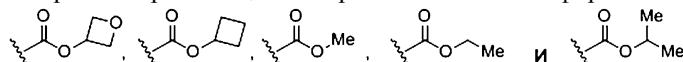
В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_1$  может представлять собой сложный эфир, замещенный одним  $R_{12}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения сложный эфир выбран из



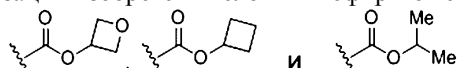
В других вариантах реализации изобретения сложный эфир может быть выбран из



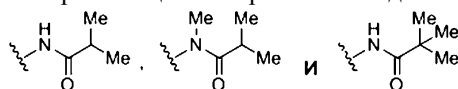
В дополнительных вариантах реализации изобретения сложный эфир может быть выбран из



В других вариантах реализации изобретения сложный эфир может быть выбран из



В других вариантах реализации изобретения  $R_1$  может представлять собой амид, замещенный 1 или 2  $R_{12}$ . В дополнительных вариантах реализации изобретения амид может быть выбран из



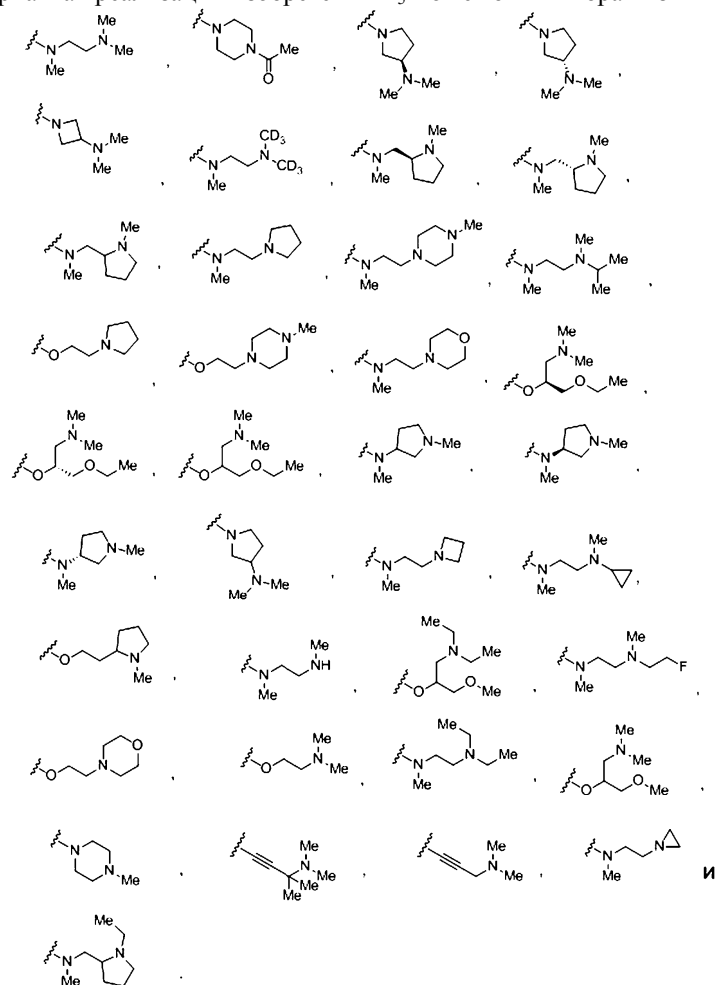
В дополнительных вариантах реализации изобретения амид может представлять собой

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_3$  может быть выбран из H, алкила, алкокси и галогена. В других вариантах реализации изобретения  $R_3$  может представлять собой алкокси. В дополнительных вариантах реализации изобретения  $R_3$  может представлять собой алкокси, где алкокси представляет собой -OMe.

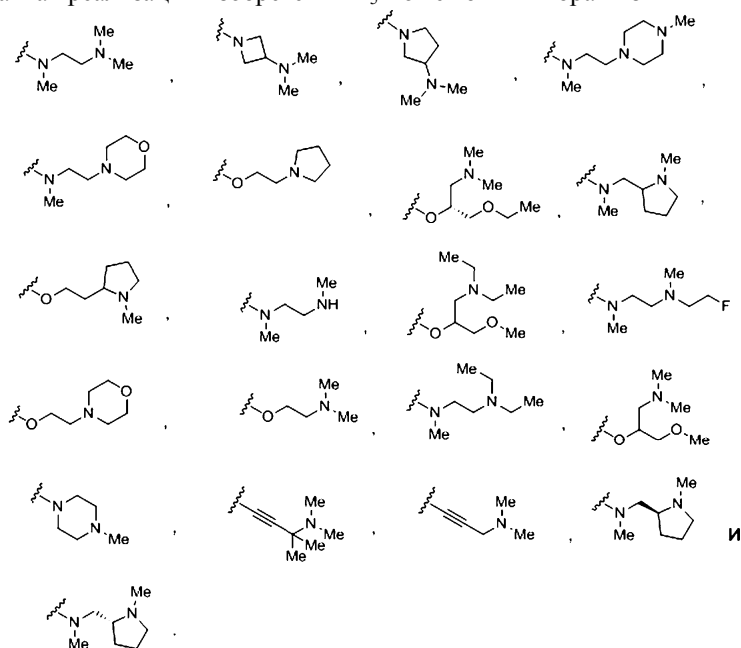
В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_5$  может быть выбран из H, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ , тогда  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклильной или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $R_5$  может представлять собой  $-NR_{10}R_{11}$ , где  $R_{10}$  представляет собой алкил,  $R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный 1 или 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероцикл. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_5$  может представлять собой  $-NR_{10}R_{11}$ , и  $R_{10}$  и  $R_{11}$  взяты вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, с образованием гетероциклильной или гетероарильной группы, замещенной 0 или 1  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $R_5$  может представлять собой  $-OR_{11}$ , где  $R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный 0, 1 или 2  $R_{12}$ , и каждый  $R_{12}$  независимо выбран из гетероциклила, гетероциклилалкила, алкоксиалкила и аминоалкила. В дополнительных вариантах реализации изобретения  $R_5$  может представлять собой алкинил, где алкинил заме-

шен одним R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> алкиламино.

В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>5</sub> может быть выбран из



В других вариантах реализации изобретения R<sub>5</sub> может быть выбран из



В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>5</sub> может быть выбран из  В дополнительных вариантах реализации изобретения R<sub>5</sub> может быть выбран из 

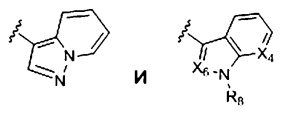
В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>6</sub> может представлять собой H или алкил, замещенный 0 или 1 R<sub>12</sub>. В некоторых вариантах реализации изобретения R<sub>6</sub> может представлять собой H. В

других вариантах реализации изобретения  $R_6$  может представлять собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino. В других вариантах реализации изобретения  $R_6$  может представлять собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_6$  может быть выбран из алкила, CN и галогена.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R_7$  может быть независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, карбонила, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$  и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и при этом любые две смежные группы  $R_7$  могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $R_8$  может быть выбран из H, ацила, алкила, циклоалкила, амидо, amino, карбамата, карбонила и мочевины, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



$X_1$  выбран из N и  $CR_1$ ;

$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$X_4$  выбран из N и  $CR_7$ ;

$X_6$  представляет собой  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, алкила и сложного эфира;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ;

$R_6$  представляет собой H;

$R_7$  выбран из H и алкокси;

$R_8$  выбран из H и алкила;

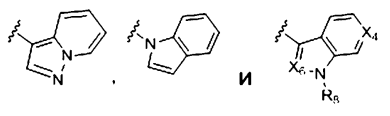
$R_9$  выбран из H, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0 или 1  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой галоген;

$R_{10}$  представляет собой алкил и

$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  замещен amino или гетероциклом.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



$X_1$  представляет собой  $CR_1$ ;

$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$X_4$  представляет собой  $CR_7$ ;

$X_6$  представляет собой  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, сложного эфира, галогена и CN;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  выбран из H, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino, алкокси или гетероцикл, или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ , тогда  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 1  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой алкил или amino;

$R_6$  представляет собой H;

$R_7$  выбран из H и алкокси, замещенного одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероцикл;

$R_8$  представляет собой алкил;

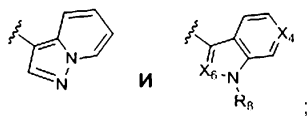
$R_9$  выбран из H и арила, замещенного 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой алкокси или галоген; и

$R_{10}$  и  $R_{11}$ , каждый независимо, представляют собой алкил, каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino, алкокси или гетероцикл.

В некоторых аспектах изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:



A выбран из



$X_1$  выбран из N и  $CR_1$ ;

$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$X_4$  представляет собой  $CR_7$ ;

$X_6$  представляет собой  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, сложного эфира, галогена и CN;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  выбран из H, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino, алкокси или гетероцикл; или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ , тогда  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 1  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой алкил или amino;

$R_6$  представляет собой H;

$R_7$  выбран из H и алкокси;

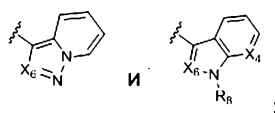
$R_8$  выбран из H и алкила;

$R_9$  выбран из H, гетероцикла и арила;

$R_{10}$  и  $R_{11}$ , каждый независимо, представляют собой алкил, каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino, алкокси или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



$X_1$  представляет собой  $CR_1$ ;

$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$X_4$  выбран из N и  $CR_7$ ;

$X_6$  представляет собой  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, алкила и сложного эфира;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  выбран из  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ .

$R_6$  представляет собой H;

$R_7$  представляет собой алкокси;

$R_8$  выбран из H и алкила;

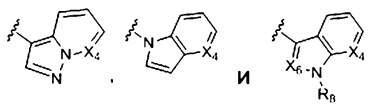
$R_9$  выбран из H, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0 или 1  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой галоген;

$R_{10}$  представляет собой алкил и

$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  замещен алкокси, amino или гетероциклом.

В других вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



$X_1$  представляет собой  $CR_1$ ;

$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$X_4$  представляет собой  $CR_7$ ;

$X_6$  представляет собой  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, сложного эфира, амидо, галогена и CN;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

R<sub>5</sub> выбран из H, алкинила, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> и -OR<sub>11</sub>, каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2 R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> представляет собой amino, алкокси или гетероцикл; или когда R<sub>5</sub> представляет собой -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, тогда R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 1 R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> представляет собой алкил или amino;

R<sub>6</sub> представляет собой H;

R<sub>7</sub> выбран из H и алкокси;

R<sub>8</sub> представляет собой алкил;

R<sub>9</sub> выбран из H и арила, замещенного 2 R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> представляет собой алкокси или галоген; и

R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub>, каждый независимо, представляют собой алкил, каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2 R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> представляет собой amino, алкокси или гетероцикл.

В данном документе предлагаются соединения формулы I, выбранные из

N-(3-((5-хлор-4-(6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-(2-(диметиламино)этокси)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(3-((5-циано-4-(1-метил-6-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5-(N-метил-изобутирамидо)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

N-(3-((5-циано-4-(1-метил-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-изобутирамидо-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(3-((5-циано-4-(6-(3-(диметиламино)пропокси)-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

N-(4-метокси-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)акриламида и

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-фенил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида

или их фармацевтически приемлемой формы.

В данном документе предлагаются соединения формулы I, выбранные из

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-фенил-1H-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

втор-бутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

N-(5-((4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(7-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

циклопропилметил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

циклобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

N-(5-((4-(2-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

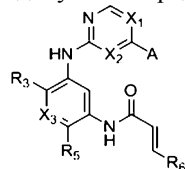
оксетан-3-ил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 этил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата и  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 метил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламида и  
 N-(5-((4-(2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламида  
 или их фармацевтически приемлемой формы.

В данном документе предлагаются соединения формулы I, выбранные из

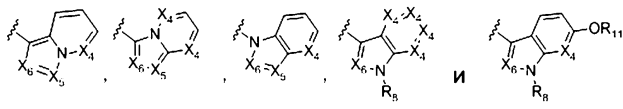
N-(3-((5-циано-4-(1-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;  
 N-(3-((5-хлор-4-(1-метил-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;  
 N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламида и  
 N-(5-((4-(2-(3-хлор-4-(пиридин-2-ил)метокси)фенил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламида  
 или их фармацевтически приемлемой формы.

В другом аспекте изобретения в данном документе предлагаются соединения формулы I

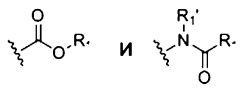


Формула I

где A выбран из



X<sub>1</sub> выбран из



X<sub>2</sub> выбран из N и CR<sub>2</sub>;

X<sub>3</sub> выбран из N и CR<sub>4</sub>;

каждый X<sub>4</sub> независимо выбран из N и CR<sub>7</sub>;

X<sub>5</sub> выбран из N и CR<sub>8</sub>;

X<sub>6</sub> выбран из N и CR<sub>9</sub>;

каждый R<sub>1</sub> независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>1</sub>' выбран из H и алкила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub>, каждый независимо, выбраны из H, алкила, алкокси, галогена, CN и NO<sub>2</sub>, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

R<sub>5</sub> выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub> и -SR<sub>11</sub>, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>; или когда R<sub>5</sub> представляет собой -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, тогда R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3 R<sub>12</sub>;

$R_4$  и  $R_5$  могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_6$  выбран из H, ацила, алкила, amino, галогена, CN, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

каждый  $R_7$  независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, карбонила, сложного эфира, галогена, CN и  $NO_2$ , каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

и при этом любые две смежные группы  $R_7$  могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного колец, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_8$  выбран из H, ацила, алкила, амидо, amino, карбамата, карбонила и мочевины, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_9$  выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, amino, амидо, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

каждый  $R_{10}$  и  $R_{11}$  независимо выбран из H, ацила, алкила, карбонила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и

каждый  $R_{12}$  независимо выбран из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкокси-карбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , гидроксила, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфиноксида, мочевины, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

Следующие варианты реализации изобретения применимы к любому и всем соединениям формулы

I, где  $X_1$  представляет собой  или , включая, но не ограничиваясь ими, формулы Aa, Ab, Ac, Ad, Ae, Ba, Bb, Be, Bd, Be, Bf, Bg и Bh.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой . В дополнительных вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  и  $R_1$  может быть выбран из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0 или 1  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  и  $R_1$  может представлять собой алкил, замещенный 0 или 1  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  и  $R_1$  может представлять собой циклоалкил, замещенный 0 или 1  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  и  $R_1$  может представлять собой гетероциклил, замещенный 0 или 1  $R_{12}$ . В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой . В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой ,  $R_1'$  может представлять собой H и  $R_1$  может представлять собой алкил, замещенный 0 или 1

$R_{12}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой ,  $R_1'$  может представлять собой алкил и  $R_1$  может представлять собой алкил, замещенный 0 или 1  $R_{12}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой  $CR_2$ , где  $R_2$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой N и  $X_2$  может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  $CR_1$  и  $X_2$  может представлять собой N. В

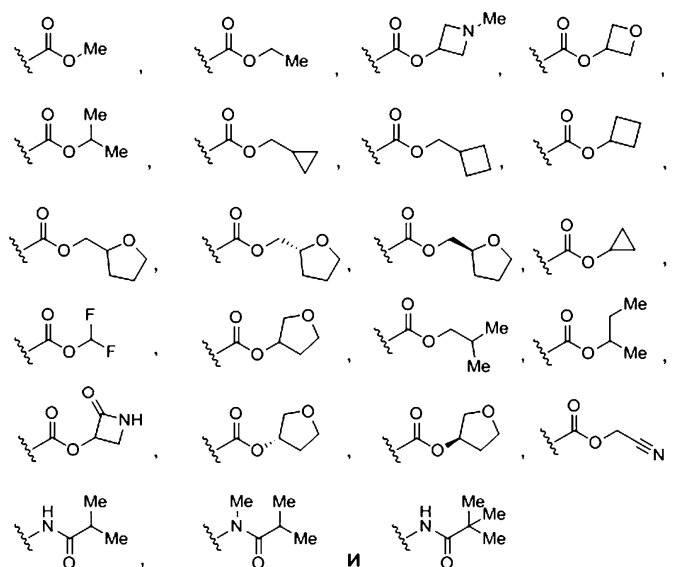
других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  и  $X_2$  может представлять собой  $CR_2$ , где  $R_2$  представляет собой H. В дополнительных вариантах реализации изобретения  $X_1$  может

представлять собой  и  $X_2$  может представлять собой  $CR_2$ , где  $R_2$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_3$  может представлять собой N. В других вариантах реализации изобретения  $X_3$  может представлять собой  $CR_4$ , где  $R_4$  представляет собой H. В некоторых вариантах

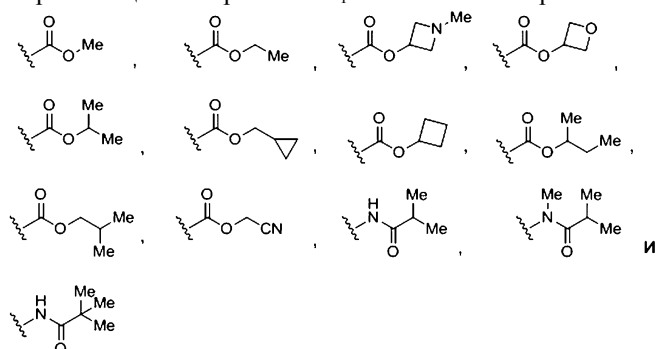
реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой ,  $X_2$  может представлять собой N и  $X_3$  может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой ,  $X_2$  может представлять собой N и  $X_3$  может представлять собой  $CR_4$ , где  $R_4$  представляет собой

Н. В дополнительных вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой ,  $X_2$  может представлять собой N и  $X_3$  может представлять собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения

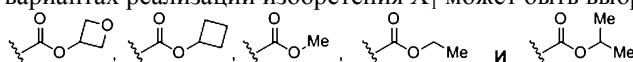
$X_1$  может представлять собой ,  $X_2$  может представлять собой N и  $X_3$  может представлять собой  $CR_4$ , где  $R_4$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может быть выбран из



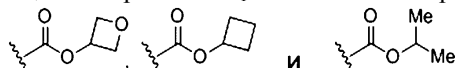
В других вариантах реализации изобретения X<sub>1</sub> может быть выбран из



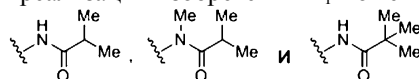
В дополнительных вариантах реализации изобретения  $X_1$  может быть выбран из



В других вариантах реализации изобретения X<sub>1</sub> может быть выбран из

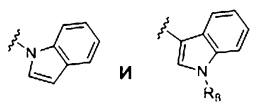


В дополнительных вариантах реализации изобретения X<sub>1</sub> может быть выбран из



В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

А выбран из



$X_1$  представляет собой ;

$X_2$  представляет собой  $N$ ;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

R<sub>1</sub> выбран из алкила и гетероциклила;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ;

$R_6$  представляет собой H;

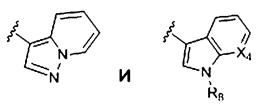
$R_8$  представляет собой алкил;

$R_{10}$  представляет собой алкил и

$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



$X_1$  представляет собой  $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_1$ ;

$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $\text{CR}_4$ ;

$X_4$  выбран из N и  $\text{CR}_7$ ;

$R_1$  представляет собой алкил, циклоалкил и гетероцикл;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ;

$R_6$  представляет собой H;

$R_7$  выбран из H и алкокси;

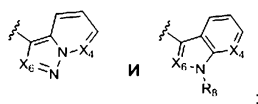
$R_8$  выбран из H и алкила;

$R_{10}$  представляет собой алкил и

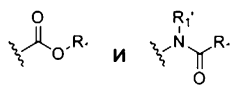
$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероцикл.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



$X_1$  выбран из



$X_2$  представляет собой N;

$X_3$  представляет собой  $\text{CR}_4$ ;

$X_4$  выбран из N и  $\text{CR}_7$ ;

$R_1$  выбран из алкила, циклоалкила и гетероцикла;

$R_1'$  представляет собой H;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой H;

$R_5$  выбран из  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ ;

$R_6$  представляет собой H;

$R_7$  выбран из H и алкокси;

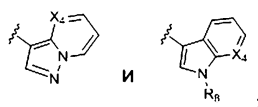
$R_8$  выбран из H и алкила;

$R_{10}$  представляет собой алкил и

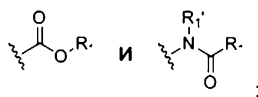
$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероцикл.

В дополнительных вариантах реализации изобретения соединение формулы I может иметь следующие аспекты:

A выбран из



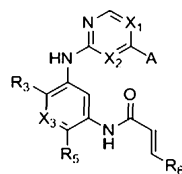
$X_1$  выбран из



$X_2$  представляет собой N;  
 $X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;  
 $X_4$  представляет собой N;  
 $R_1$  представляет собой алкил;  
 $R_1'$  представляет собой H;  
 $R_3$  представляет собой алкокси;  
 $R_4$  представляет собой H;  
 $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ;  
 $R_6$  представляет собой H;  
 $R_8$  выбран из H и алкила;  
 $R_{10}$  представляет собой алкил и  
 $R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероцикл.

В данном документе предлагаются соединения формулы I, выбранные из  
 втор-бутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(7-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 циклопропилметил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-изобутирамидо-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;  
 циклобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 оксетан-3-ил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-(N-метил-изобутирамидо)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;  
 N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 этил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;  
 изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата и  
 метил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата  
 или их фармацевтически приемлемой формы.

В другом аспекте изобретения в данном документе предлагаются соединения формулы I



Формула 1

где А представляет собой  ;

$X_1$  представляет собой 

$X_2$  представляет собой  $N$ ;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

R<sub>1</sub> представляет собой алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой  $H$ ;

$R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$

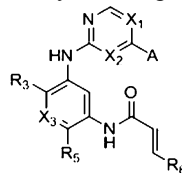
$R_6$  представляет собой  $H$ ;

$R_{10}$  представляет собой алкил и

$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой гетероциклил.

В данном документе предлагаются соединения формулы I, такие как изопропил-(R)-2-((5-(а-крилоил-2-азанил)-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)-2-азанил)-4-(бензофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат или его фармацевтически приемлемая форма.

В другом аспекте изобретения в данном документе предлагаются соединения формулы I



### Формула 1

где А представляет собой :

$X_1$  представляет собой 

$X_2$  представляет собой N:

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$R_1$  представляет собой алкил;

R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильной или гетероциклической группы;

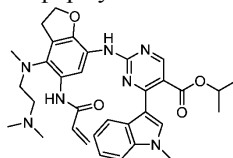
$R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$

$R_6$  представляет собой  $H$ ;

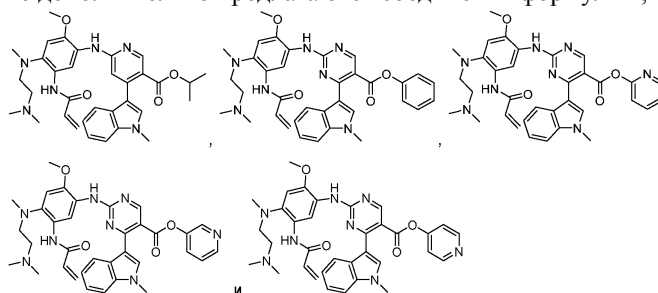
$R_{10}$  представляет собой алкил и

$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой амино.

Иллюстративные примеры соединений формулы I включают, но не ограничиваются ими,

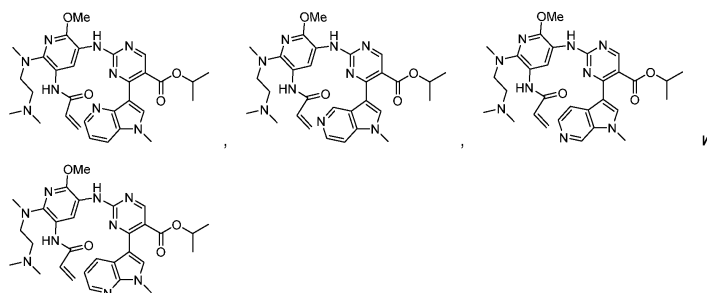


В данном документе дополнительно предлагаются соединения формулы I, такие как

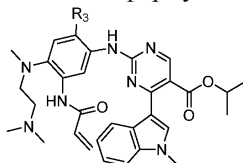


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может быть выбрано из



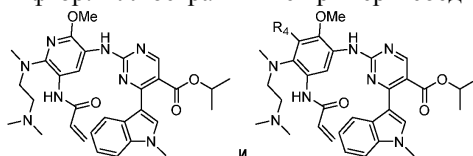


В данном документе предлагаются соединения формулы I, такие как

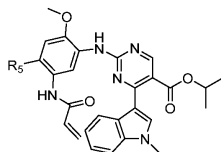


где  $R_3$  выбран из алкила, алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R_3$  выбран из метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, фтора, хлора и CN.

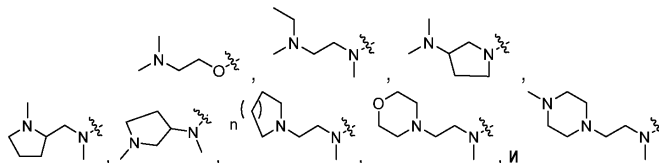
В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_3$  представляет собой N и  $R_3$  представляет собой алкокси. В других вариантах реализации изобретения  $X_3$  представляет собой  $CR_4$  и  $R_4$  выбран из алкила и галогена, таких как метил, хлор и фтор. Иллюстративные примеры соединений представлены ниже



В данном документе предлагаются соединения формулы I, где  $R_5$  выбран из следующих аминогрупп



где  $R_5$  выбран из



где n равен 0-4.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения могут иметь молекулярную массу, равную менее чем около 800, менее чем около 700, менее чем около 600 или менее чем около 500 а.е.м. (не включая массу любого сольвата или любого противоиона в случае соли).

В данном документе предлагаются соединения формулы I, выбранные из

- изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-5-пропионамидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;
- изопропил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- изопропил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(бензофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- метил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- изопропил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- этил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;
- изопропил-2-((5-акриламидо-4-(2-(диметиламино)этокси)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-

[illegible]

ил)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-(диметилфосфорил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(3-метил-1Н-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

N-(5-((5-циано-4-(1-метил-1Н-индазол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-(3-метил-уреидо)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида и

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-((2-оксоазетидин-1-ил)метил)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида

или их фармацевтически приемлемой формы.

В данном документе предлагаются соединения формулы I, выбранные из

метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(7-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида и

изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата

или их фармацевтически приемлемой формы.

В данном документе предлагается соединение метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(7-метокси-1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида или его фармацевтически приемлемая форма.

В данном документе предлагается соединение изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата или его фармацевтически приемлемая форма.

Активность.

В контексте данного документа термин "мутантный EGFR" относится к рецептору эпидермального фактора роста, имеющего одну или более мутаций в любом из его экзонов, и включает, но не ограничивается ими, EGFR, имеющий одну или более мутаций в домене экзона 20. Инсерционные мутации экзона 20 включают, но не ограничиваются ими, ASV и NPG. Мутантный EGFR также включает точковую мутацию привратника T790M экзона 20. Мутация T790M может встречаться в комбинации с одной или более других мутаций (включая инсерционные, делеционные и точковые мутации) в любом экзоне EGFR.

Неограничивающие иллюстративные примеры комбинаций мутаций включают мутацию привратника T790M вместе с мутацией (deIE746\_A750) (DT) экзона 19 и мутацией привратника T790M вместе с мутацией L858R (LT) в экзоне 21. Термин "мутантный EGFR" также является включающим всех мутаций в экзонах, которые не находятся в экзоне 20. Примеры включают, но не ограничиваются ими, мутацию (deIE746\_A750) (D) экзона 19 и точковую мутацию L858R (L) экзона 21.

В контексте данного документа термин "экзон 20 мутантного EGFR" относится к одной или более из известных мутаций экзона 20, таких как ASV, NPG и T790M. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация экзона 20 может представлять собой ASV. В другом варианте реализации изобретения мутация экзона 20 может представлять собой NPG. В некоторых вариантах реализации изобретения мутация экзона 20 может представлять собой T790M. В некоторых случаях мутация T790M может быть объединена с одной или более других мутаций EGFR, таких как D и L, что приводит к мутациям DT и LT.

В контексте данного документа термин "мутантный HER2" относится к рецептору 2 эпидермального фактора роста человека, имеющему одну или более мутаций в любом из его экзонов и включающему, но не ограничивающемуся ими, HER2, имеющий одну или более мутаций в домене экзона 20 ("экзон 20 мутантного HER2"). Инсерционные мутации экзона 20 включают, но не ограничиваются ими, YVMA. Точковые мутации экзона 20 включают, но не ограничиваются ими, G776M.

В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более соединений, описанных в данном документе, связываются с EGFR. В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более соединений, описанных в данном документе, связываются с EGFR, имеющим одну или более мутаций (например, селективно связывается). В некоторых вариантах реализации изобретения IC<sub>50</sub> соединения по данному изобретению для ингибирования мутантного EGFR может быть равным менее чем около 100, менее чем около 50, менее чем около 10, менее чем около 1, менее чем около 0,5 нМ или менее чем около 1 пМ.

В некоторых вариантах реализации изобретения IC<sub>50</sub> соединения по данному изобретению для мутантного EGFR, имеющего одну или более мутаций в экзоне 20, может быть равным менее чем около 100, менее чем около 50, менее чем около 10, менее чем около 1, менее чем около 0,5,5 нМ или менее чем около 1 пМ. В некоторых вариантах реализации изобретения значение IC<sub>50</sub> может быть равным менее чем около 1 мкМ, менее чем около 500 или менее чем около 250 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения мутантный EGFR имеет одну или более из следующих вставок в домене экзона 20: ASV или NPG. В других вариантах реализации изобретения мутантный EGFR имеет любую или обе DT и/или LT мутации.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения ингибируют EGFR или экзон 20 его мутанта, со значением IC<sub>50</sub> по меньшей мере около 10 раз меньшим, по меньшей мере около 50 раз меньшим, по меньшей мере около 100 раз меньшим или по меньшей мере около 500 раз меньшим чем IC<sub>50</sub> другой тирозинкиназы. В некоторых вариантах реализации изобретения неограничивающие иллюстративные примеры соединений показывают одну или более ингибиторных активностей, описанных в данном документе. Например, одно или более соединений по данному изобретению связываются с большим сродством к экзону 20 мутантного EGFR, чем по сравнению с EGFR дикого типа.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторная активность соединений, описанных в данном документе, против мутантного EGFR может быть большей, чем активность других известных ингибиторов. Например, описанные соединения могут ингибировать мутантный EGFR, по меньшей мере, также хорошо, как около 2 раз более сильно или около 10 раз более сильно, чем эрлотиниб или гефитиниб.

В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более соединений, описанных в данном документе, связывается с HER2. В некоторых вариантах реализации изобретения одно или более соединений, описанных в данном документе, связывается с HER2, имеющим одну или более мутаций (например, селективно связывается). В некоторых вариантах реализации изобретения IC<sub>50</sub> соединения по данному изобретению для ингибирования мутантного HER2 может быть равным менее чем около 100, менее чем около 50, менее чем около 10, менее чем около 1, менее чем около 0,5 нМ или менее чем около 1 пМ.

В некоторых вариантах реализации изобретения IC<sub>50</sub> соединения по данному изобретению для мутантного HER2, имеющего одну или более мутаций в экзоне 20, может быть равным менее чем около 100, менее чем около 50, менее чем около 10, менее чем около 1, менее чем около 0,5 нМ или менее чем около 1 пМ. В некоторых вариантах реализации изобретения значение IC<sub>50</sub> может быть равным менее чем около 1 мкМ, менее чем около 500 или менее чем около 250 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения мутантный HER2 имеет вставку YVMA в домене экзона 20.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, ингибируют HER2 или экзон 20 его мутанта со значением IC<sub>50</sub> по меньшей мере около 10 раз меньшим, по меньшей мере около 50 раз меньшим, по меньшей мере около 100 раз меньшим или по меньшей мере около 500 раз меньшим, чем IC<sub>50</sub> других тирозинкиназ. В некоторых вариантах реализации изобретения неограничивающие иллюстративные примеры соединений ингибируют одну или более ингибиторных активностей, описанных в данном документе. Например, одно или более соединений по данному изобре-

тению связываются с большим сродством к экзону 20 мутантного HER2, чем по сравнению с EGFR дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторная активность соединений, описанных в данном документе, против мутантного HER2 может быть большей, чем активность других известных ингибиторов.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения также являются пригодными в качестве стандартов и реагентов для характеристики различных киназ, включая, но не ограничиваясь ими, семейство EGFR киназ, так же, как для изучения роли таких киназ в биологических и патологических феноменах; для изучения межклеточных путей сигнальной трансдукции, опосредованных такими киназами; для сравнительного оценивания новых ингибиторов киназ; и для изучения на линиях клеток и модельных животных различных видов рака.

#### Фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые формы (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные) и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты. В некоторых вариантах реализации изобретения описанная в данном документе фармацевтическая композиция включает второе лекарственное средство, такое как дополнительное лекарственное средство (например, химиотерапевтическое средство).

В контексте данного документа описанные композиции содержат описанное соединение вместе с фармацевтически приемлемым носителем, которое в контексте данного документа включает любой и все растворители, разбавители или другие несущие среды, диспергирующие или суспендирующие добавки, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загущающие или эмульсифицирующие средства, консерванты, твердые связывающие вещества, смазывающие вещества и т.п., подходящие для конкретной желаемой готовой лекарственной форме. Кроме случаев, когда традиционно принятая вспомогательная среда не совместима с соединениями, предложенными в данном документе, вызывая нежелательный биологический эффект или по-другому взаимодействующая каким-либо способом, разрушающим компонент(ы) фармацевтически приемлемой композиции, применение вспомогательного вещества рассматривается в пределах объема данного описания.

#### 1. Препараты.

Фармацевтические композиции могут специально быть приготовлены для введения в твердой форме или жидкой форме, включая адаптированные для следующего: перорального введения, например жидкой лекарственной формы для перорального введения (водных или неводных растворов или суспензий), таблеток (например, рассчитанных для буккальной, подъязычной и систематической абсорбции), капсул, болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык и интрадуоденальные пути; парентерального введения, включая внутривенное, в артерию, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое, внутрибрюшинное, или в виде инфузии, такой, например, как стерильный раствор или суспензия или препарата замедленного высвобождения; наружного нанесения, например, в виде крема, мази или пластырей контролируемого высвобождения или спрея для применения к коже; внутривагинального или ректального введения, например, в виде вагинального суппозитория, крема, стента или пены; сублингвального введения; через глаза; ингаляционного введения; местной доставки с помощью катетера или стента; интратекального или назального введения.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, включают воду, спирт, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло и органические сложные эфиры для впрыска, такие как этилолеат. Требуемая текучесть может быть поддержана, например, использованием покрывающих материалов, таких как лецитин, поддержкой требуемого размера частиц в случае дисперсий и использованием поверхностно-активных веществ.

Указанные композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, увлажнители, эмульсификаторы, диспергирующие средства, смазывающие средства и/или антиоксиданты. Предотвращение действия микроорганизмов на описанные в данном документе соединения может быть обеспечено путем введения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включить изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. в композиции. Дополнительно, пролонгированная абсорбция впрыскиваемой фармацевтической формы может быть достигнута с помощью включения средств, которые замедляют абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Способы приготовления указанных препаратов или композиций включают этап приведения в контакт описанное в данном документе соединение и/или химиотерапевтическое средство с носителем и, необязательно, одним или более вспомогательных компонентов. В общем, препараты получают путем равномерного и тщательного приведения в контакт соединения, описанного в данном документе, с жидкими носителями или мелкодисперсными носителями или обоими, и затем, если необходимо, придавая

форму продукту.

Препараты таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники; см., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt и Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman и Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены посредством ссылки в данное описание в полном объеме. Кроме случаев, когда традиционно принятая вспомогательная среда не совместима с соединениями, предложенными в данном документе, вызывая нежелательный биологический эффект или по-другому взаимодействующая каким-либо способом, разрушающим компонент(ы) фармацевтически приемлемой композиции, применение вспомогательного вещества рассматривается в пределах объема данного описания.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация одного или более соединений, предлагаемых в описанных фармацевтических композициях, может быть равна менее чем около 100, около 90, около 80, около 70, около 60, около 50, около 40, около 30, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 12, около 11, около 10, около 9, около 8, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2, около 1, около 0,5, около 0,4, около 0,3, около 0,2, около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002, около 0,001, около 0,0009, около 0,0008, около 0,0007, около 0,0006, около 0,0005, около 0,0004, около 0,0003, около 0,0002 или около 0,0001% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация одного или более соединений в соответствии с описанием в данном документе может быть равной более чем около 90, около 80, около 70, около 60, около 50, около 40, около 30, около 20, около 19,75, около 19,50, около 19,25, около 19, около 18,75, около 18,50, около 18,25, около 18, около 17,75, около 17,50, около 17,25, около 17, около 16,75, около 16,50, около 16,25, около 16, около 15,75, около 15,50, около 15,25, около 15%, около 14,75, около 14,50, около 14,25, около 14, около 13,75, около 13,50, около 13,25, около 13, около 12,75, около 12,50, около 12,25, около 12, около 11,75, около 11,50, около 11,25, около 11, около 10,75, около 10,50, около 10,25, около 10, около 9,75, около 9,50, около 9,25, около 9, около 8,75, около 8,50, около 8,25, около 8, около 7,75, около 7,50, около 7,25, около 7, около 6,75, около 6,50, около 6,25, около 6, около 5,75, около 5,50, около 5,25, около 5, около 4,75, около 4,50, около 4,25, около 4, около 3,75, около 3,50, около 3,25, около 3, около 2,75, около 2,50, около 2,25, около 2, около 1,75, около 1,50, около 1,25, около 1, около 0,5, около 0,4, около 0,3, около 0,2, около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002, около 0,001, около 0,0009, около 0,0008, около 0,0007, около 0,0006, около 0,0005, около 0,0004, около 0,0003, около 0,0002 или около 0,0001% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация одного или более соединений в соответствии с описанием в данном документе может находиться в пределах от около 0,0001 до около 50%, от около 0,001 до около 40%, от около 0,01 до около 30%, от около 0,02 до около 29%, от около 0,03 до около 28%, от около 0,04 до около 27%, от около 0,05 до около 26%, от около 0,06 до около 25%, от около 0,07 до около 24%, от около 0,08 до около 23%, от около 0,09 до около 22%, от около 0,1 до около 21%, от около 0,2 до около 20%, от около 0,3 до около 19%, от около 0,4 до около 18%, от около 0,5 до около 17%, от около 0,6 до около 16%, от около 0,7 до около 15%, от около 0,8 до около 14%, от около 0,9 до около 12%, от около 1 до около 10% мас./мас., мас./об. или об./об. В некоторых вариантах реализации изобретения концентрация одного или более соединений в соответствии с описанием в данном документе может находиться в пределах от около 0,001 до около 10%, от около 0,01 до около 5%, от около 0,02 до около 4,5%, от около 0,03 до около 4%, от около 0,04 до около 3,5%, от около 0,05 до около 3%, от около 0,06 до около 2,5%, от около 0,07 до около 2%, от около 0,08 до около 1,5%, от около 0,09 до около 1%, от около 0,1 до около 0,9% мас./мас., мас./об. или об./об.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество одного или более соединений в соответствии с описанием в данном документе может быть равно или менее чем около 10, около 9,5, около 9,0, около 8,5, около 8,0, около 7,5, около 7,0, около 6,5, около 6,0, около 5,5, около 5,0, около 4,5, около 4,0, около 3,5, около 3,0, около 2,5, около 2,0, около 1,5, около 1,0, около 0,95, около 0,9, около 0,85, около 0,8, около 0,75, около 0,7, около 0,65, около 0,6, около 0,55, около 0,5, около 0,45, около 0,4, около 0,35, около 0,3, около 0,25, около 0,2, около 0,15, около 0,1, около 0,09, около 0,08, около 0,07, около 0,06, около 0,05, около 0,04, около 0,03, около 0,02, около 0,01, около 0,009, около 0,008, около 0,007, около 0,006, около 0,005, около 0,004, около 0,003, около 0,002, около 0,001, около 0,0009, около 0,0008, около 0,0007, около 0,0006, около 0,0005, около 0,0004, около 0,0003, около 0,0002 или около 0,0001 г. В некоторых вариантах реализации изобретения количество одного или более соединений в соответствии с описанием в данном документе может быть равным более чем около 0,0001, около 0,0002, около 0,0003,

около 0,0004, около 0,0005, около 0,0006, около 0,0007, около 0,0008, около 0,0009, около 0,001, около 0,0015, около 0,002, около 0,0025, около 0,003, около 0,0035 г. около 0,004, около 0,0045, около 0,005, около 0,0055, около 0,006, около 0,0065, около 0,007, около 0,0075, около 0,008, около 0,0085, около 0,009, около 0,0095, около 0,01, около 0,015, около 0,02, около 0,025, около 0,03, около 0,035, около 0,04, около 0,045, около 0,05, около 0,055, около 0,06, около 0,065, около 0,07, около 0,075, около 0,08, около 0,085, около 0,09, около 0,095, около 0,1, около 0,15, около 0,2, около 0,25, около 0,3, около 0,35, около 0,4, около 0,45, около 0,5, около 0,55, около 0,6, около 0,65, около 0,7, около 0,75, около 0,8, около 0,85, около 0,9, около 0,95, около 1, около 1,5, около 2, около 2,5, около 3, около 3,5, около 4, около 4,5, около 5, около 5,5, около 6, около 6,5, около 7, около 7,5, около 8, около 8,5, около 9, около 9,5 или около 10 г.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество одного или более соединений в соответствии с описанием в данном документе может находиться в пределах около 0,0001-около 10 г, около 0,0005-около 9 г, около 0,001-около 0,5 г, около 0,001-около 2 г, около 0,001-около 8 г, около 0,005-около 2 г, около 0,005-около 7 г, около 0,01-около 6 г, около 0,05-около 5 г, около 0,1-около 4 г, около 0,5-около 4 г или около 1-около 3 г.

#### 1А. Препараты для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие описанное в данном документе соединение и фармацевтическое вспомогательное вещество, пригодное для перорального введения. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие: (i) эффективное количество описанного соединения; необязательно (ii) эффективное количество одного или более вторых средств и (iii) одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, пригодных для перорального введения. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего средства.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, пригодную для перорального усвоения. Фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных готовых лекарственных форм, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки или жидкости, или спрей-аэрозолей, каждый содержащий предварительно определенное количество активного действующего вещества в виде порошка или в гранулах, растворе или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии "масло в воде" или жидкой эмульсии "вода в масле". Такие готовые лекарственные формы могут быть приготовлены любым из фармацевтических способов, но все способы включают этап приведения активного действующего вещества в связь с носителем, который представляет собой один или более компонентов. В общем, фармацевтические композиции приготовлены равномерным и тщательным смешиванием активного действующего вещества с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или обоими, и затем, если необходимо, придание продукту желаемой формы. Например, таблетка может быть приготовлена сжатием или прессованием, необязательно с одним или более вспомогательными компонентами. Сжатые таблетки могут быть получены сжатием активного действующего вещества в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы в подходящей машине, необязательно смешанного с одним или более вспомогательных веществ, таких как, но не ограничивающихся ими, связывающие вещества, смазывающие вещества, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное или диспергирующее вещество. Формированные таблетки могут быть сделаны с помощью прессования смеси порошкообразного вещества, увлажненного инертным жидким разбавителем, в подходящей машине.

Таблетки могут быть непокрытыми или покрытыми известными способами для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, и таким образом обеспечено пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Препараты для перорального применения также могут находиться в виде твердых желатиновых капсул, причем активное действующее вещество может быть смешано с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, причем активное действующее вещество может быть смешано водой или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Настоящее описание дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и готовые лекарственные формы, содержащие активное действующее вещество, поскольку вода может облегчать разрушение некоторых соединений. Например, воду могут прибавить (например, около 5%) в фармацевтической области как средство для стимуляции долгосрочного хранения с целью определения характеристик, таких как срок годности или устойчивость препаратов во времени. Безводные фармацевтические композиции и готовые лекарственные формы могут быть получены, используя безводные или с низким содержанием влаги компоненты и с низким содержанием влаги или с низкой влажностью. Например, фармацевтические композиции и готовые лекарственные формы, которые содержат лактозу, могут быть сделаны безводными в случае, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью в процессе производства, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция мо-

жет быть приготовлена и храниться так, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно безводные фармацевтические композиции могут быть упакованы, используя материалы, известные для предотвращения воздействия воды, так чтобы они могли быть включены в подходящие рецептурные наборы. Примеры подходящих упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, герметично закрытые фольги, пластик или т.п., однодозовые контейнеры, блистерные упаковки и контурные упаковки.

Активное действующее вещество может быть смешано в виде однородной смеси с фармацевтическим носителем согласно традиционно принятым фармацевтическим методам приготовления смесей. Носитель может находиться в множестве форм, в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. При приготовлении фармацевтических композиций для лекарственной формы для перорального применения любая из обычно используемых фармацевтических сред может быть использована в качестве носителя, такая как, например, вода, гликоли, масла, спирты, вкусовые агенты, консерванты, окрашивающие вещества и т.п. в случае жидких препаратов для перорального применения (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозоли; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие агенты, связывающие вещества и разрыхлители могут быть использованы в случае твердых препаратов для перорального применения. В некоторых вариантах реализации изобретения не используют лактозу. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения могут быть примешаны к лактозе, сахарозе, крахмальному порошку, сложным эфирам алкановых кислот и целлюлозы, алкиловых сложным эфирам целлюлозы, тальку, стеариновой кислоте, стеарату магния, оксиду магния, натриевым и кальциевым солям фосфорной и серной кислот, желатину, акациевой камеди, альгинату натрия, поливинилпирролидону и/или поливинилового спирту для последующего приготовления. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердой лекарственной формой для перорального применения. В некоторых вариантах реализации изобретения таблетки могут быть покрыты стандартным водным или безводным способом.

Связывающие вещества, пригодные для использования в фармацевтических композициях и готовых лекарственных формах, включают, но не ограничиваются ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические смолы, такие как акация, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, ацетатцеллюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры наполнителей, подходящих для использования в фармацевтических композициях и готовых лекарственных формах, описанных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремневую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

Разрыхлители могут быть использованы в фармацевтических композициях, предлагаемых в данном документе, для получения таблеток, которые распадаются под действием водной среды. Слишком много разрыхлителя может привести к получению таблеток, которые распадаются в бутылке. Слишком мало может быть недостаточно для того, чтобы произошел распад и может таким образом изменить скорость и продлить высвобождение активного действующего вещества (веществ) из готовой лекарственной формы. Поэтому для получения готовых лекарственных форм соединений, описанных в данном документе, может быть использовано достаточное количество разрыхлителя, которое не представляет собой слишком малое, ни слишком большое для того, чтобы привести к разрушительным изменениям в высвобождении активного действующего вещества (веществ). Количество разрыхлителя может изменяться на основании типа препарата и способа введения, может быть очевидным для специалистов в данной области техники. В фармацевтической композиции может быть использована массовая доля разрыхлителя от около 0,5 до около 15 или от около 1 до около 5. Разрыхлители, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и готовых лекарственных форм, включают, но не ограничиваются ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия гликолят крахмала, картофельный или маниоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, смолы или их смеси.

Смазывающие вещества, которые могут быть использованы для образования фармацевтических композиций и готовых лекарственных форм, включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизованное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, сезамовое масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического силикагеля или их смеси. Смазывающее вещество может необязательно быть прибавлено в количестве меньшем, чем равное массовой доле около 1 от массы фармацевтической ком-



позиции.

Когда водные суспензии и/или эликсиры желают использовать для перорального введения активного действующего вещества, оно, таким образом, может быть смешано с различными подсластителями или ароматизаторами, окрашивающими добавками или красителями и, например, эмульсифицирующими и/или суспендирующими средствами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

Поверхностно-активные вещества, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и готовых лекарственных форм, включают, но не ограничиваются ими, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Это значит, что может использоваться смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, смесь липофильных поверхностно-активных веществ или использоваться смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одного липофильного поверхностно-активного вещества.

Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество может, в общем, иметь значение ГЛБ, равное по меньшей мере около 10, тогда как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества, в общем, могут иметь значение ГЛБ, равное или меньшее чем около 10. Эмпирический параметр, использованный для характеристики относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, представляет собой гидрофильно-липофильный баланс (значение "ГЛБ"). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными и имеют более высокую растворимость в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются гидрофильными и имеют более высокую растворимость в водных растворах. В общем, считается, что гидрофильные поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение ГЛБ больше чем около 10, так же, как анионные, катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых шкала ГЛБ, в общем, не применима. Аналогично, липофильные (т.е. гидрофобные) поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или меньшее чем около 10. Тем не менее, значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является грубым критерием, которым руководствуются, в общем, для приготовления препаратов промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть как ионными, так и неионными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются ими, алкиламмониевые соли; соли фусидовой кислоты; производные жирных кислот и аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизованные лецитины; лизолецитины и гидрогенизованные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докюзат натрия; ацилактаты; моно- и диацетилированные винно-кислотные сложные эфиры моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов и их смеси.

В пределах вышеупомянутой группы ионные поверхностно-активные вещества включают, например, лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложного эфира карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докюзат натрия; ацилактаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты и моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты и моно- и диглицеридов и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут находиться в ионизированных формах лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидной кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, PVP-фосфатидилэтаноламина, эфиров молочной кислоты и жирных кислот, стеарил-2-лактата, стероиллактата, сукцинилированных моноглицеридов, моно/диацетилированных сложных эфиров винной кислоты и моно/диглицеридов сложных эфиров лимонной кислоты и моно/диглицеридов холилсаркозина, капроата, каприлата, капрата, лаурата, миристата, пальмитата, олеата, рицинолеата, линолеата, линолената, стеарата, лаурилсульфата, терацетилсульфата, докюзата, лаурилкарнитинов, пальмитилкарнитина, миристилкарнитинов и солей и их смесей.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; полиоксиалкилен алкиловые эфиры, такие как полиэтиленгликоль алкиловые эфиры; полиоксиалкиленалкилфенолы, такие как полиэтиленгликоль алкилфенолы; сложные эфиры полиоксиалкиленалкилфенолов и жирных кислот, такие как моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбитана и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; гидрофильные продукты трансэтерификации многоатомного спирта по меньшей мере с одним членом глицеридов, растительных масел, гидрогенизованных растительных масел, жирных кислот и стероидов; полиоксиэтиленстероидные спирты, их

производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; полиоксиэтилен-полиоксипропилен блок-сополимеры и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот и гидрофильные продукты трансэстерификации многоатомного спирта по меньшей мере с одним членом триглицеридов, растительных масел и гидрогенизованных растительных масел. Многоатомный спирт может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерилтриолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицериллаурат, ПЭГ-20 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицерилолеат, ПЭГ-30 глицериллаурат, ПЭГ-40 глицериллаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, ПЭГ-50 гидрогенизованное касторовое масло, ПЭГ-40 касторовое масло, ПЭГ-35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизованное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизованное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 каприлат/каприлатные триглицериды, ПЭГ-8 каприлат/каприлатные триглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерин, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбитанолеат, ПЭГ-80 сорбитанлаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, ПОЭ-9 лауриловый эфир, ПОЭ-23 лауриловый эфир, ПОЭ-10 олеиловый эфир, ПОЭ-20 олеиловый эфир, ПОЭ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, сахарозамоностеарат, сахарозамонолаурат, сахарозамонопальмитат, серию ПЭГ 10-100 нонилфенолов, серии ПЭГ 15-100 октилфенолов и полоксамеров.

Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, например, только жирные спирты; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры ацетилизованного глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбитана и жирных кислот; производные стерина и стерина; полиоксиэтилированные стерина и производные стерина; полиэтиленгликоль алкиловые эфиры; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты и моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты трансэстерификации многоатомного спирта по меньшей мере с одним из членов глицеридов, растительных масел, гидрогенизованных растительных масел, жирных кислот и стерина; жирорастворимые витамины/производные витаминов и их смеси. В пределах данной группы неограничивающие примеры липофильных поверхностно-активных веществ включают сложные эфиры глицерина, жирные кислотосложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси или представляют собой гидрофобные продукты многоатомного спирта по меньшей мере с одним из членов растительных масел, гидрогенизованных растительных масел и триглицеридов.

В одном варианте реализации изобретения фармацевтическая композиция может включать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и растворения соединения, предлагаемого в данном документе, и/или минимизировать выпадение соединения в осадок. Это может быть особенно важно для фармацевтических композиций для неперорального применения, например фармацевтических композиций для инъекции. Солюбилизатор также может быть прибавлен для повышения растворимости гидрофильного лекарства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества или фармацевтическая композиция в виде устойчивого или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры подходящих солюбилизаторов включают, но не ограничиваются ими, следующие: спирты и многоатомные спирты, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; эфиры полиэтиленгликолей, имеющих среднюю молекулярную массу от около 200 до около 6000, такие как ПЭГ или метокси ПЭГ эфир тетрагидрофурурилового спирта (гликофуrol); амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидоны, 2-пиперидоны,  $\epsilon$ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля,  $\epsilon$ -капролактон и их изомеры,  $\delta$ -валеролактон и его изомеры,  $\beta$ -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметил изосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, диэтиленгликоль моноэтиловый эфир и вода.

Смеси солюбилизаторов также могут использоваться. Примеры включают, но не ограничиваются ими, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофуrol, транскутол, пропиленгликоль и диме-

тилизосорбид. В некоторых вариантах реализации изобретения солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофуrol и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, который может быть введен в композицию, может варьироваться. Количество любого взятого солюбилизатора может быть ограничено биодоступным количеством, которое может быть легко определено специалистом в данной области техники. В некоторых обстоятельствах включение количеств солюбилизатора с избытком большим, чем биодоступные количества, может иметь преимущества, например, для достижения наибольшей концентрации лекарства, с удалением избытка солюбилизатора до предоставления фармацевтической композиции пациенту, используя традиционно принятые способы, такие как дистилляция или выпаривание. Поэтому, при наличии, солюбилизатор может содержаться в соотношении по массе около 10, около 25, около 50, около 100 или до около 200% по массе, основанной на смешанной массе лекарства и других вспомогательных веществ. При необходимости очень малые количества солюбилизатора также могут быть использованы, такие как около 5, 2, 1 или даже меньше. Типично солюбилизатор может присутствовать в количестве от около 1 до около 100%, более типично от около 5 до около 25 мас. %.

Фармацевтическая композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничения, агенты для уменьшения вязкости, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, масла, реодоранты, замутнители, суспендирующие агенты, связывающие вещества, наполнители, пластификаторы, самызывающие вещества и их смеси.

Примеры консервантов могут включать антиоксиданты, хелатирующие агенты, противомикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и другие консерванты. Иллюстративные примеры антиоксидантов включают, но не ограничиваются ими, альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, пиросульфит калия, пропионовую кислоту, пропионгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, пиросульфит натрия и сульфит натрия. Иллюстративные примеры хелатирующих агентов включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), лимонной кислоты моногидрат, динатрия эдетат, дикалия эдетат, эдетовую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, эдетат натрия, винную кислоту и тринатрия эдетат. Иллюстративные примеры противомикробных консервантов включают, но не ограничиваются ими, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридиний хлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлороксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидомочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и тимеросал. Иллюстративные примеры противогрибковых консервантов включают, но не ограничиваются ими, бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и сорбиновую кислоту. Иллюстративные примеры спиртовых консервантов включают, но не ограничиваются ими, этанол, полиэтиленгликоль, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксибензоат и фенилэтиловый спирт. Иллюстративные примеры кислотных консервантов включают, но не ограничиваются ими, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и фитиновую кислоту. Другие консерванты включают, но не ограничиваются ими, токоферол, токоферол ацетат, детероксим мезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лауретсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, пиросульфит натрия, сульфит калия, пиросульфит калия, глидант плюс, фенолип, метилпарабен, гермаль 115, гермабен II, неолон, катон и эуксил. В некоторых вариантах реализации изобретения консервант может представлять собой антиоксидант. В других вариантах реализации изобретения консервант может представлять собой хелатирующий агент.

Иллюстративные примеры масел включают, но не ограничиваются ими, миндальное, косточек абрикоса, авокадовое, бабассу, бергамотовое, почек черной смородины, бурачника, можжевельное, ромашковое, канолы, тминное, карнаубский воск, касторовое, коричное, какао, кокосовое, печени трески, кофейное, кукурузное, хлопковое, эму, эвкалиптовое, энотеры, рыбий жир, льняное, гераниевое, тыквенное, виноградных косточек, лесного ореха, иссоповое, изопропилмиристат, жожоба, масло лумбанга, масло лавандина, лавандовое, лимонное, лица кубеба, масло макадамии, масло просвирника, семян манго, семян пенника лугового, норковое, мускатного ореха, оливковое, апельсиновое, масло хоплостета, пальмовое, ядер кокосового ореха, косточек персика, арахисовое, семян мака, семян тыквы, рапсовое, масло из рисовых отрубей, розмариновое, сафлоровое, сандалового дерева, масло камелии сасанква, масло чабера, облепиховое, сезамовое, масло ши, силиконовое, соевых бобов, подсолнечное, чайного дерева, масло расторопши, камелиевое, ветиверовое, грецкого ореха и масло ростков пшеницы. Иллюстративные примеры масел включают, но не ограничиваются ими, бутилстеарат, триглицерид каприловой кислоты, триглицерид каприновой кислоты, циклометикон, диэтилсебацат, диметикон 360, изопропил миристат, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт, силиконовое масло и их комбинации.

Препараты масляных/водных эмульсий могут включать эмульгатор или состоять из смеси по мень-

шей мере одного эмульгатора и жира или масла или обоих жира и масла. В некоторых вариантах реализации изобретения гидрофильный эмульгатор может быть включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. В одном варианте реализации изобретения оба масло и жир могут быть использованы. Вместе, эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) создают эмульгированный неионный воск и воск вместе с маслом и жиром образуют эмульгированную основу мази. Данная основа мази образует маслянистую фазу препарата крема. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, пригодные для применения в описанных препаратах, включают Твин 60, Спан 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, лаурилсульфат натрия, глицерилдистеарат индивидуально или с воском или другими хорошо известными в данной области техники материалами. В некоторых случаях растворимость действующего вещества в масле(ах), вероятно использованного в препаратах фармацевтических эмульсий, может быть низкой. Неразветвленные или разветвленные цепи, моно- или двухосновные алкилсодержащие сложные эфиры могут придать растворимость, такие как ди-изоадипинаты, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый диэфир кокосовых жирных кислот, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или может быть использована смесь сложных эфиров с разветвленной цепью. Последние могут быть использованы индивидуально или в комбинации, в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно, могут быть использованы липиды с высокой точкой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

В дополнение, кислота или основание могут быть введены в фармацевтическую композицию для облегчения обработки, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, силикат магния алюминия, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтанолламин, триэтиламин, триизопропанолламин, триметиламин, трис-(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т.п. Подходящие основания представляют собой также соли фармацевтически приемлемых кислот, таких как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, п-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфокислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дигалловая кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т.п. Также могут быть использованы соли полипротонных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если основание представляет собой соль, катион может представлять собой любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммониевый, щелочных металлов, щелочно-земельных металлов и т.п. Примеры могут включать, но не ограничиваться ими, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Подходящие кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодисто-водородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфокислоту, щавелевую кислоту, п-бромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дигалловую кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфокислоту, мочева кислоту и т.п.

#### IV. Препараты для парентерального введения.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для парентерального введения, содержащие соединение в соответствии с описанием данного документа, и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, пригодных для парентерального введения. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для парентерального введения, содержащие: (i) эффективное количество описанного соединения; необязательно (ii) эффективное количество одного или более вторых лекарственных средств и (iii) одного или более фармацевтических вспомогательных средств, пригодных для парентерального введения. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего лекарственного средства.

Формы, в которых описанные фармацевтические композиции могут быть инкорпорированы для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с сезамовым маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом так же, как эликсиры, маннит, дек-

строзу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды. Водные растворы в физиологическом растворе также традиционно используют для инъекций. Этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль, бензиловый спирт и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина, хлорид натрия, трагакантовая камедь, буферы и растительные масла также могут использоваться.

Водные растворы в физиологическом растворе также традиционно используют для инъекций. Этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла также могут использоваться. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, применением покрытий, таких как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть осуществлено с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п.

В некоторых вариантах реализации изобретения активное действующее вещество также может быть введено путем инъекции как в виде композиции с подходящими носителями, включая физиологический раствор, декстрозу или воду, или с циклодекстрином (например, каптизол), солюбилизацию совместным растворителем (например, пропиленгликоль) или мицеллярную солюбилизацию (например, Твин 80).

Стерильные растворы для инъекций получают введением соединения в соответствии с описанием в данном документе в требуемом количестве в подходящий растворитель с другими разнообразными компонентами, перечисленными выше как подходящие, с последующей стерилизацией фильтрованием. В общем, дисперсии получают введением стерилизованных активных действующих веществ в стерильную несущую среду, которая содержит основную диспергирующую среду и другие подходящие компоненты из тех, которые были перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций некоторые способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофильную сушку, которые дают порошок активного компонента плюс любого дополнительного компонента из его заранее стерилизованного фильтрованием раствора.

Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например растворе в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых несущих сред и растворителей, которые могут быть использованы, вода, раствор Рингера и физиологический раствор. Вдобавок, стерильные, нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое нелетучее масло без запаха, включая синтетические моно- или диглицериды. Вдобавок, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применения в приготовлении растворов для инъекций.

Препараты для инъекций могут быть стерилизованы, например, с помощью фильтрования через задерживающий бактерии фильтр или введением стерилизующих средств в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы перед использованием в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций. Композиции для инъекций могут содержать от около 0,1 до около 5 мас.% соединения в соответствии с описанием в данном документе.

#### 1С. Препараты для наружного применения.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для наружного (например, трансдермального) введения, содержащие соединение в соответствии с описанием в данном документе и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, пригодных для наружного применения. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для наружного применения, содержащие: (i) эффективное количество описанного соединения; необязательно (ii) эффективное количество одного или более вторых лекарственных средств и (iii) одного или более фармацевтических вспомогательных средств, пригодных для наружного введения. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего лекарственного средства.

Предложенные в данном документе фармацевтические композиции могут быть приготовлены в твердой, полутвердой или жидкой формах, пригодных для местного или наружного введения, таких как гели, водорастворимые желе, линименты, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, физиологические растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). В общем, носители с более высокими плотностями способны обеспечить пролонгированное воздействие активных действующих веществ. Напротив, препараты в растворе могут обеспечить более мгновенное воздействие активного действующего вещества на выбранную область. Например, препараты мази могут иметь парафиновую или водорастворимую основу. Альтернативно, активное действующее вещество может быть приготовлено в виде крема с основой крема типа "масло в воде". Водная фаза крема может включать, например, по меньшей мере около 30 мас.% многоатомного спирта, такого как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицеринполиэтиленгликоль и их смеси.

Фармацевтические композиции также могут содержать подходящий твердофазный или гелеобразный носитель или вспомогательные вещества, которые представляют собой вещества, позволяющие достигнуть повышенное проникновение или способствующие доставке лекарственных молекул через барьер проницаемости рогового слоя кожи. Существует большое количество указанных повышающих проницаемость молекул, известных специалистам, обученным в области применения наружного способа введения препаратов. Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, увлажнители (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, глицерин монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Другой иллюстративный пример препарата для применения в описанных способах использует устройства трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри могут быть использованы для получения непрерывного или периодического вливания соединения, предлагаемого в данном документе, в контролируемых количествах, как с, так и без другого лекарственного средства. Пластыри могут представлять собой как резервуарный тип, так и тип пористой мембраны или разнообразие твердых матриц. В каждом случае активное действующее вещество может быть доставлено непрерывно из резервуара или микрокапсул через мембрану в проницаемую клейкую ленту, которая находится в контакте с кожей или слизистой оболочкой реципиента. Если активное действующее вещество абсорбируется через кожу, контролируемый и заранее определенный поток активного действующего вещества может быть введен реципиенту. В случае микрокапсул инкапсулирующее средство также может служить в качестве мембраны.

Создание и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств хорошо известно в данной области техники; см., например, заявки на патенты США №№ 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей или доставки фармацевтических средств по требованию.

Подходящие устройства для доставки внутрикожных фармацевтически приемлемых композиций, описанных в данном документе, включают устройства с короткими иглами, такие как описанные в заявках на патенты США №№ 4886499; 5190521; 5328483; 5527288; 4270537; 5015235; 5141496 и 5417662. Внутрикожные композиции могут быть введены с помощью устройств, которые длиной иглы ограничивают эффективное проникновение в кожу, такие как описанные в договорах о патентной кооперации WO 99/34850 и их функциональные эквиваленты. Также пригодны устройства безыгольного впрыскивания, которые доставляют жидкие вакцины в дерму путем с помощью безыгольного впрыскивателя и/или с помощью иглы, которая проникает в роговой слой и производит впрыскивание, которое достигает дермы. Устройства безыгольного впрыскивания описаны, например, в заявках на патенты США №№ 5480381; 5599302; 5334144; 5993412; 5649912; 5569189; 5704911; 5383851; 5893397; 5466220; 5339163; 5312335; 5503627; 5064413; 5520639; 4596556; 4790824; 4941880; 4940460 и договорах о патентной кооперации WO97/37705 и WO 97/13537. Также пригодны баллистические устройства доставки порошка/частиц, которые используют сжатый газ для ускорения вакцины в форме порошка через внешние слои кожи к дерме. Альтернативно или дополнительно, традиционно принятые иглы могут быть использованы в классическом методе манту для внутрикожного введения.

Наружно вводимые препараты могут, например, содержать от около 1 до около 10 мас.% описанного соединения, при том что концентрация соединения формулы I может быть настолько высока, насколько высок предел растворимости соединения в растворителе. В некоторых вариантах реализации изобретения наружно вводимые препараты могут, например, включать от около 0,001 до около 10 мас.% соединения, от около 1 до около 9 мас.% соединения, в частности от около 1 до около 8 мас.% соединения, дополнительно, в частности, от около 1 до около 7 мас.% соединения, дополнительно, в частности, от около 1 до около 6 мас.% соединения, дополнительно, в частности, от около 1 до около 5 мас.% соединения, дополнительно, в частности, от около 1 до около 4 мас.% соединения, дополнительно, в частности, от около 1 до около 3 мас.% соединения, дополнительно, в частности, от около 1 до около 2 мас.% соединения и, дополнительно, в частности, от около 0,1 до около 1 мас.% соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения наружно вводимый препарат включает от около 0,1 до около 150 мг, вводимых от одного до четырех, в частности один или два раза ежедневно. Препараты для наружного применения могут дополнительно содержать одно или более дополнительных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, описанных в данном документе.

1D. Препараты для введения путем ингаляции.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для введения путем ингаляции, содержащие описанное в данном документе соединение и одно или более фармацевтических вспомогательных средств, пригодных для наружного применения. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для введения путем ингаляции, содержащие: (i) эффективное количество описанного соединения; необязательно (ii) эффективное количество одного или более вторых лекарственных средств и (iii)

одного или более фармацевтических вспомогательных средств, пригодных для введения путем ингаляции. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего лекарственного средства.

Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или смесях их порошков. Жидкие или твердые фармацевтические композиции могут содержать пригодное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в соответствии с описанием в данном документе. Например, подходящие вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, физиологический раствор, бензиловый спирт и фторуглероды. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции вводят пероральным путем или вдыханием через нос для местного или системного эффекта. Фармацевтические композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены, используя инертные газы. Распыляемые растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть прикреплено к тампону лицевой маски или дыхательного аппарата, перемежающего положительного давления. Раствор, суспензия или порошок фармацевтических композиций могут быть введены, например, перорально или назально из устройств, которые подходящим образом доставляют препарат.

#### 1E. Препараты для введения в глаз.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для введения в глаз, содержащие соединение в соответствии с описанием в данном документе, и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, пригодных для введения в глаз. Фармацевтические композиции, пригодные для введения в глаз, могут представлять собой отдельные готовые лекарственные формы, такие как капли или спреи, содержащие каждый заранее определенное количество активного действующего вещества, раствор или суспензию в водной или неводной жидкости, эмульсию "масло в воде" или эмульсию "вода в масле". Другие формы введения включают внутриглазную инъекцию, интравитреальную инъекцию, наружное введение или с помощью использования извлекающего лекарство устройства, микрокапсулы, импланта или микроструйного устройства. В некоторых случаях описанные в данном документе соединения вводят с носителем или вспомогательным веществом, которое повышает проникновение соединения внутрь глаза, такие как масляная и водная эмульсия с коллоидными частицами, имеющими масляное ядро, окруженное пленкой на поверхности раздела. Следует иметь в виду, что местные пути введения в глаз могут быть использованы, включая наружное, субконъюнктивальное, окологлазное, ретробульбарное, субтеноновое, интракамеральное, интравитреальное, внутриглазное, субретинальное, окологсклеральное и супрахориоидальное введение. Системное или парентеральное введение может быть практически реализуемо, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенную, подкожную и пероральную доставки. Иллюстративный пример способа введения представляет собой интравитреальную или субтеноновую инъекцию растворов или суспензий, или интравитреальное или субтеноновое размещение биоразрушаемого или бионеразрушаемого устройства или путем наружного введения в глаз растворов или суспензий или заднее окологсклеральное введение препарата, геля или крема.

Глазные капли могут быть приготовлены растворением активного действующего вещества в стерильном водном растворе, таком как физиологический раствор и т.д., или путем смешивания порошка композиций для растворения перед использованием. Другие несущие среды могут быть выбраны, как известно в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими: равновесный солевой раствор, физиологический раствор, водорастворимые полиэферы, такие как полиэтиленгликоль, поливинилы, такие как поливиниловый спирт и повидон, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, производные нефти, такие как минеральное масло и белый вазелин, животных жиров, таких как ланолин, полимеров акриловой кислоты, таких как карбоксиполиметиленовый гель, растительные жиры, такие как арахисовое масло и полисахариды, такие как декстраны и глюкозаминогликаны, такие как гиалуронат натрия. В некоторых вариантах реализации изобретения могут быть прибавлены добавки, обычно используемые в глазных каплях. Такие добавки включают изотонирующие средства (например, хлорид натрия и т.д.), буферный агент (например, борную кислоты, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат натрия и т.д.), консерванты (например, бензалконий хлорид, бензэтоний хлорид, хлорбутанол и т.д.), загустители (например, сахара, такие как лактоза, маннит, мальтоза и т.д.; например, гиалуроновую кислоту или ее соль, такие как гиалуронат натрия, гиалуронат калия и т.д.; например, мукополисахариды, такие как хондроитин сульфат и т.д.; например, полиакрилат натрия, карбоксивиниловый полимер, поперечно сшитый полиакрилат, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксизетилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу или другие средства, известные специалистам в данной области техники).

В некоторых случаях коллоидные частицы включают по меньшей мере одно катионное поверхностно-активное вещество и по меньшей мере одно неионное поверхностно-активное вещество, такое как поллоксамер, тилоксапол, полисорбат, полиэтиленовая производная касторового масла, сложный эфир сорбитана или полиоксилстеарат. В некоторых случаях катионное поверхностно-активное вещество может быть выбрано из алкиламина, третичного алкиламина, четвертичного аммониевого соединения, ка-

тионного липида, аминспирта, бигуанидиновой соли, катионного соединения или их смеси. В некоторых случаях катионное поверхностно-активное вещество может представлять собой бигуанидиновую соль, такую как хлоргексидин, полиаминопропилбигуанидин, фенформин, алкилбигуанидин или их смеси. В некоторых случаях четвертичное аммониевое соединение может представлять собой бензилалконий галогенид, лауралконий галогенид, цетримид, гексадецилтриметиламмоний галогенид, тетрадецилтриметиламмоний галогенид, додецилтриметиламмоний галогенид, цетримоний галогенид, бензетоний галогенид, бегеналконий галогенид, цеталконий галогенид, цетэтилдиаммоний галогенид, цетилпиридиний галогенид, бензододециний галогенид, хлораллилметенамин галогенид, миристилалконий галогенид, стеаралконий галогенид или смесь двух или более из них. В некоторых случаях катионное поверхностно-активное вещество может представлять собой бензилалконий хлорид, лауралконий галогенидхлорид, бензододециний бромид, бензэтоний хлорид, гексадецилтриметиламмоний бромид, тетрадецилтриметиламмоний бромид, додецилтриметиламмоний бромид или смесь двух или более из них. В некоторых случаях масляная фаза может представлять собой минеральное масло и легкое минеральное масло, среднецепочечные триглицериды (МСТ), кокосовое масло; гидрогенизованные масла, содержащие гидрогенизованное хлопковое масло, гидрогенизованное пальмовое масло, гидрогенизованное касторовое масло или гидрогенизованное соевое масло; полиоксипропиленовые производные гидрогенизованного касторового масла, содержащие полиоксил-40 гидрогенизованное касторовое масло, полиоксил-60 гидрогенизованное касторовое масло или полиоксил-100 гидрогенизованное касторовое масло.

В некоторых вариантах реализации изобретения количество соединения в препарате в соответствии с описанием в данном документе может быть равным от около 0,5 до около 20 мас.%, от 0,5 до около 10 мас.% или около 1,5 мас.%.

1F. Препараты для введения с контролируемым высвобождением.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для введения путем контролируемого высвобождения, содержащие соединение в соответствии с описанием в данном документе и одно или более фармацевтических вспомогательных веществ, пригодных для введения путем контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются фармацевтические композиции для введения путем контролируемого высвобождения, содержащие: (i) эффективное количество описанного соединения; необязательно (ii) эффективное количество одного или более вторых лекарственных средств и (iii) одного или более фармацевтических вспомогательных веществ, пригодных для введения путем контролируемого высвобождения. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего лекарственного средства.

Активные действующие вещества, такие как соединения, предлагаемые в данном документе, могут быть введены посредством контролируемого высвобождения с помощью таких систем доставки, которые хорошо известны средним специалистам в данной области техники.

Примеры включают, но не ограничиваются ими, описанные в заявках на патенты США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; и 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5,073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358; 6699500, каждая из которых включена в настоящее описание посредством ссылки. Такие готовые лекарственные формы могут быть использованы для получения замедленного или контролируемого высвобождения одного или более активных действующих веществ, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу, другие полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, осмотические системы, многослойные покрытия, микрочастицы, липосомы, микросферы или их комбинацию для обеспечения желаемой кривой высвобождения в различных пропорциях. Подходящие препараты контролируемого высвобождения, известные средним специалистам в данной области техники, включающие описанные в данном документе, могут быть легко выбраны для применения с активными действующими веществами, предлагаемыми в данном документе. Поэтому предлагаемые фармацевтические композиции охватывают единичные стандартные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как, но не ограничивающиеся ими, таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и капсуловидные таблетки, которые адаптированы для контролируемого высвобождения.

Все фармацевтические продукты контролируемого высвобождения имеют общую цель улучшить лечение лекарственными средствами по сравнению с результатами, которые достигаются с помощью его неконтролируемого аналога. В некоторых вариантах реализации изобретения использование препаратов контролируемого высвобождения при лечении в медицине может быть охарактеризовано минимумом лекарственного вещества, используемого для лечения или контролем заболевания, нарушения или патологического состояния в минимальное количество времени. Преимущества препаратов контролируемого высвобождения включают пролонгированную активность лекарства, сокращенную кратность приема и повышенное соблюдение режима терапии. В дополнение, препараты контролируемого высвобождения могут быть использованы для воздействия время начала действия или другие характеристики, такие как уровень лекарства в крови, и может таким образом воздействовать на частоту побочных (например, вредных) эффектов.



В некоторых вариантах реализации изобретения препараты контролируемого высвобождения спланированы так, чтобы вначале высвобождать количество соединения в соответствии с описанием в данном документе, которое быстро производит желаемый терапевтический эффект, и постепенно и продолжительно высвобождая другие количества соединения для поддержания данного уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение продолжительного периода времени. С целью поддержания указанного постоянного уровня соединения в теле соединение должно высвобождаться из готовой лекарственной формы со скоростью, которая будет заменять количество лекарства, которое было метаболизировано и выведено из тела. Контролируемое высвобождение активно действующего вещества может стимулироваться различными условиями, включающими, но не ограничивающимися ими, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция может быть введена, используя внутривенное вливание, имплантируемый осмотический насос, трансдермальный пластырь, липосомы или другие способы введения. В одном варианте реализации изобретения может быть использован насос (см., Sefton, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Sandek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте реализации изобретения могут быть использованы полимерные материалы. В еще одном варианте реализации изобретения система контролируемого высвобождения может быть помещена в пациента в подходящее место, определенное на основании умений практикующего врача, т.е. требуя таким образом только часть системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 115-138 (vol. 2, 1984). Другие системы контролируемого высвобождения рассматриваются в обзоре Langer, Science 249:1527-1533 (1990). Одно или более активных действующих веществ может быть диспергировано в твердой инертной матрице, например, полиметилметакрилата, полибутилметакрилата, пластифицированного или непластифицированный поливинилхлорида, пластифицированного нейлона, пластифицированного полиэтилентерефталата, природного каучука, полиизопрена, полиизобутилена, полибутадиена, полиэтилена, этиленвинилацетатных сополимеров, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, силиконкарбонатных сополимеров, гидрофильных полимеров, таких как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагена, поперечно сшитого поливинилового спирта и поперечно сшитого частично гидролизованного поливинилацетата, который окружен внешней полимерной мембраной, например, полиэтилена, полипропилена, сополимеров этилена/пропилена, сополимеров этилена/этилакрилата, сополимеров этилена/винилацетата, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлорида, этилена и пропилена, мономера полиэтилентерефталата, бутилкаучука эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, который растворим в биологических жидкостях. Одно или более активных действующих веществ затем диффундируют через наружную полимерную мембрану на стадии контроля скорости высвобождения. Процентное содержание активного действующего вещества в таких парентеральных композициях может зависеть от их конкретики так же, как от нужды пациента.

## 2. Дозировка.

Описанное в данном документе соединение может быть доставлено в форме фармацевтически приемлемых композиций, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений, описанных в данном документе, и/или одного или более дополнительных лекарственных средств, таких как химиотерапевтическое средство, составленное в рецептуре вместе с одним или более фармацевтически приемлемых вспомогательных вещества. В некоторых вариантах реализации изобретения в готовую лекарственную форму может быть включено только соединение, предлагаемое в данном документе, без дополнительного лекарственного средства. В некоторых случаях соединение, описанное в данном документе, и дополнительное лекарственное средство вводят в отдельных фармацевтических композициях и могут (например, из-за различных физических и/или химических характеристик) вводить различными путями (например, одно лекарственное средство могут вводить перорально, тогда как другое могут вводить внутривенно). В других случаях соединение, описанное в данном документе, и дополнительное лекарственное средство могут вводить отдельно, но тем же самым путем (например, оба перорально или оба внутривенно). В еще одних дополнительных примерах описанное в данном документе соединение и дополнительное лекарственное средство могут быть введены в одной и той же фармацевтической композиции.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от разнообразия факторов, включая, например, активность конкретно использованного соединения, тяжесть патологического состояния, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизма конкретно использованного соединения, скорость и степень абсорбции, продолжительность лечения, введение других лекарств, соединения и/или материалы, использованные в комбинации с конкретно использованным соединением, возраст, пол, вес, патологическое состояние, общее состояние здоровья и историю болезни излечиваемого пациента, и подобные факторы, хорошо известные в медицинской области техники.

In vitro или in vivo исследования могут предоставить информацию об уровне доз, которые необязательно могут применяться для того, чтобы помочь определить оптимальные диапазоны дозировки. При-

близительное руководство для эффективных доз может быть экстраполировано с кривых зависимости доза-эффект, полученных на *in vitro* или тестовых системах животных моделей.

В общем, подходящая суточная доза соединения, описанного в данном документе, или химиотерапевтического средства будет представлять собой то количество соединения, которое в некоторых вариантах реализации изобретения может быть низшей эффективной дозой для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза, в общем, будет зависеть от факторов, описанных выше. В общем, дозировки для пациента описанных в данном документе соединений при использовании для указанных эффектов будут находиться в диапазоне около 0,0001 до около 100 мг в день, или около 0,001 до около 100 мг в день, или около 0,01 до около 100 мг в день, или около 0,1 до около 100 мг в день, или около 0,1 до около 125 мг в день, или около 0,0001 до около 500 мг в день, или около 0,001 до около 500 мг в день, или около 0,01 до около 1000 мг в день, или около 0,01 до около 500 мг в день, или около 0,1 до около 500 мг в день, или около 1 до около 25 мг в день, или около 1 до около 50 мг в день, или около 5 до около 40 мг в день. Иллюстративная дозировка может равняться около 10 до около 30 мг в день. В некоторых вариантах реализации изобретения для человека 70 кг подходящая доза будет равна от около 0,05 до около 7 г/день, такой как от около 0,05 до около 2 г/день. Существующие уронии доз активных действующих веществ в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, могут варьироваться с целью получения количества активного действующего вещества, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без проявления токсичности для пациента. В некоторых случаях уровни доз ниже нижней границы вышеуказанного диапазона могут быть более чем приемлемы, тогда как в других случаях еще большие дозы могут быть использованы без нанесения какого-либо вредного побочного эффекта, например, путем деления таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение дня.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения могут вводить ежедневно, через день, три раза в неделю, дважды в неделю, еженедельно, каждые две недели или в течение дополнительного периодического режима. Режим приема может включать "отдых от лекарств", т.е. лекарства могут вводить в течение двух недель, с перерывом в одну неделю или три недели, одну неделю или четыре недели, с перерывом в одну неделю и т.д. или непрерывно, без отдыха от лекарств. Соединения могут вводить перорально, ректально, парентерально, внутривенно, внутривагинально, наружно, трансдермально, внутримышечно, подкожно, интрацестерально, внутривагинально, назально, подъязычно, буккально или любым другим путем.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые в данном документе соединения могут вводить в виде многократных доз. Дозировка может быть равна одному, двум, трем разам, четырем, пяти, шести разам или более чем шести разам в день. Дозировка может равняться одному разу в месяц, около одного раза каждые две недели, около одного раза в неделю или около одного раза через день. В другом варианте реализации изобретения соединения в соответствии с описанием в данном документе и другое лекарственное средство вводят вместе от одного раза в день до около 6 раз в день. Например, соединения могут вводить один или более раз в день в течение недели (например, каждый понедельник) независимо или в течение периода нескольких недель, например 4-10 недель. Иначе, оно может быть введено ежедневно в течение периода нескольких дней (например, 2-10 дней) с последующим периодом нескольких дней (например, 1-30 дней) без введения соединения, с бесконечным повторением этого цикла или с любым числом повторов, например 4-10 циклов. В качестве примера предлагаемое в данном документе соединение может вводиться ежедневно в течение 5 дней, затем введение приостанавливают на 9 дней, затем вводят в течение периода дополнительных 5 дней, затем введение приостанавливают на 9 дней, и т.д., бесконечно повторяя цикл, или в сумме 4-10 раз. В другом варианте реализации изобретения введение соединения, предлагаемого в данном документе, и лекарственного средства продолжают в течение менее чем около 7 дней. В еще одном дополнительном варианте реализации изобретения продолжают в течение более чем около 6, около 10, около 14, около 28 дней, около двух месяцев, около шести месяцев или около одного года. В некоторых случаях длительное дозирование может быть достигнуто и поддерживается так долго, как это необходимо.

Введение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное средство в соответствии с описанием в данном документе могут вводить в течение более чем около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 14 или около 28 дней. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное средство в соответствии с описанием в данном документе могут вводить в течение менее чем около 28, около 14, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2 или около 1 дня. В некоторых вариантах реализации изобретения лекарственное средство в соответствии с описанием в данном документе могут вводить длительно на постоянной основе, например, для лечения хронических эффектов.

Поскольку описанные в данном документе соединения могут быть введены в комбинации с другими способами лечения (такими как дополнительные химиотерапевтические средства, радиация или операция), дозы каждого лекарственного средства или терапии могут быть ниже, чем соответствующая доза при монотерапии. Доза при монотерапии может находиться в диапазоне от, например, около 0,0001 до

около 200 мг, или около 0,001 до около 100 мг, или около 0,01 до около 100 мг, или около 0,1 до около 100 мг, или около 1 до около 50 мг на 1 кг массы тела в день.

Когда соединение, предлагаемое в данном документе, вводят в фармацевтической композиции, которая содержит одно или более средств и одно или более средств, имеющих более короткое время полужизни, чем предлагаемое в данном документе соединение, унифицированная доза препарата(ов) и соединения, предлагаемого в данном документе, могут быть соответственно приведены в соответствие.

### 3. Наборы.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются наборы. Наборы могут включать соединение или фармацевтическую композицию, описанные в данном документе, в подходящей упаковке, и печатный материал, который включает инструкции для применения, обсуждение клинических исследований, перечень побочных эффектов и т.п. Наборы хорошо приспособлены для доставки в твердой форме пероральных готовых лекарственных форм, таких как таблетки или капсулы. Такие наборы также включают информацию, такую как ссылки на научные литературные источники, листовки-вкладыши, результаты клинических исследований и/или их краткие описания и т.п., которые называют на/или представляют активности и/или преимущества фармацевтической композиции, и/или которые описывают дозировку, введение, побочные эффекты, взаимодействия лекарственных средств или другую информацию, пригодную для медицинских учреждений. Такая информация может быть основана на результатах различных исследований, например исследования с использованием экспериментальных животных, включая *in vivo* модели и исследования, основанные на клинических исследованиях на человеке.

В некоторых вариантах реализации изобретения с набором может предлагаться памятка, например, в форме чисел рядом с таблетками или капсулами, чтобы таким образом числа отвечали числу дней режима, в течение которого такие указанные таблетки или капсулы следует принимать. Другой пример такой памятки может представлять собой календарь, напечатанный на карточке, например, в следующем виде "Первая неделя, понедельник, вторник, ... и т.д. Вторая неделя, понедельник, вторник, ... и т.д.". Другие варианты памяток также будут легко понятны, "суточная доза" может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько таблеток или капсул, которые должны приниматься в данный день.

Набор может дополнительно содержать дополнительное лекарственное средство. В некоторых вариантах реализации изобретения описанное в данном документе соединение и лекарственное средство предлагаются в виде отдельных фармацевтических композиций в отдельных контейнерах в одном наборе. В некоторых вариантах реализации изобретения описанное в данном документе соединение и лекарственное средство предлагаются в виде водной композиции в одном контейнере в наборе. Подходящие упаковка и дополнительные предметы для использования (например, мерный цилиндр для жидких препаратов, оберточная пленка для ограничения воздействия воздуха и т.п.) известны в данной области техники и могут быть включены в набор. В других вариантах реализации изобретения наборы могут дополнительно включать дополнительные устройства, которые используют для введения активных действующих веществ. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются ими, шприцы, капельницы, пластыри и ингаляторы. Описанные в данном документе наборы могут предлагаться, продавать и/или быть популяризованы с целью создания благоприятных условий для продажи медицинским учреждениям, включая врачей, медсестер, фармацевтов, представителей формулярной службы и т.п. Наборы также могут в некоторых вариантах реализации изобретения продаваться непосредственно потребителю.

Пример таких наборов представляют собой так называемые блистерные упаковки. Блистерные упаковки хорошо известны в тароупаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических готовых лекарственных форм (таблеток, капсул и т.п.). Блистерные упаковки, в общем, состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой предпочтительно прозрачного пластикового материала. Во время упаковочного процесса производят углубления в пластиковой пленке. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, которые упаковывают. Затем таблетки помещают в углубления и лист относительно жесткого материала герметично закрывают с обратной от углублений стороны пластиковой пленки. В результате таблетки или капсулы герметично закрыты в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Прочность листа такова, чтобы таблетки или капсулы могли быть легко извлечены из блистерной упаковки в ручную, при оказании давления на углубления, приводя к образованию отверстия в листе на месте углубления. Затем таблетка или капсула может быть извлечена через указанное отверстие.

Наборы дополнительно содержат фармацевтически приемлемые носители, которые могут быть использованы для введения одного или более активных действующих веществ. Например, активное действующее вещество предлагают в твердой форме, которая должна быть ресуспендирована для парентерального введения, набор может содержать герметично закрытый контейнер с подходящей несущей средой, в которой активное действующее вещество может быть растворено с образованием дисперсного чистого стерильного раствора, который пригоден для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых несущих сред включают, но не ограничиваются ими: воду для инъекций фармакопей США; водные несущие среды, такие как, но не ограничивающиеся ими, физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор для инъекций декстрозы, раствор для инъекций декст-

розы и хлорида натрия и лактированный раствор для инъекций Рингера; водорастворимые несущие среды, такие как, но не ограничивающиеся ими, этиловый спирт, полиэтиленглицерин и полипропиленгликоль; и нерастворимые в воде несущие среды, такие как, но не ограничивающиеся ими, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, сезамовое масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Данное описание дополнительно охватывает безводные фармацевтические композиции и готовые лекарственные формы, содержащие активное действующее вещество, поскольку вода может облегчать деградацию некоторых соединений. Например, вода может быть прибавлена (например, около 5%) в фармацевтической области техники в качестве средства для имитирования долгосрочного хранения с целью определения характеристик, таких как срок годности или устойчивость препаратов во времени. Безводные фармацевтические композиции и готовые лекарственные формы могут быть получены, используя безводные компоненты или компоненты с низким содержанием влаги и в условиях низкой влаги или влажности. Например, безводные фармацевтические композиции и готовые лекарственные формы, которые содержат лактозу, могут быть получены, если не ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время производства, упаковки и/или хранения. Безводные фармацевтические композиции могут получать и хранить так, чтобы их безводная природа сохранялась. Соответственно безводные фармацевтические композиции могут быть упакованы, используя материалы, известные для предотвращения воздействия воды, такие, чтобы они могли быть включены в подходящие наборы препаратов. Примеры природных упаковок включают, но не ограничиваются ими, герметично закрытую фольгу, пластик или т.п., однодозовые контейнеры, блистерные упаковки и контурные упаковки.

Терапевтические методики.

В контексте данного документа "мутантное EGFR-опосредованное нарушение" относится к заболеванию или патологическому состоянию, включающему абберантный EGFR-опосредованный сигнальный путь, связанный с EGFR, имеющий одну или более мутаций в любом из его экзонов и имеющий одну или более мутаций в домене экзона 20. В одном варианте реализации изобретения мутантный EGFR имеет одну или более мутаций в домене экзона 20. В дополнительном варианте реализации изобретения мутантное EGFR-опосредованное нарушение может быть связано с EGFR, имеющим одну или более мутаций в домене экзона 20.

В контексте данного документа "мутантное HER2-опосредованное нарушение" относится к заболеванию или патологическому состоянию, включающему абберантный HER2-опосредованный сигнальный путь, связанный с EGFR, имеющий одну или более мутаций в любом из его экзонов и имеющий одну или более мутаций в домене экзона 20. В одном варианте реализации изобретения мутантный HER2 имеет одну или более мутаций в домене экзона 20. В дополнительном варианте реализации изобретения мутантное HER2-опосредованное нарушение может быть связано с HER2, имеющим одну или более мутаций в домене экзона 20.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагается способ ингибирования активности мутантного EGFR путем приведения в контакт мутантного EGFR с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой формы (например, фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами, изомерами, пролекарствами и изотопно-мечеными производными) или фармацевтической композицией, предложенными в данном документе, в некоторых случаях в растворе для киназной активности мутантного EGFR. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы ингибирования активности мутантного EGFR путем приведения в контакт клетки, ткани или органа, экспрессирующих мутантный EGFR, с предложенным в данном документе соединением. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы ингибирования активности мутантного EGFR у пациента (включая млекопитающих, таких как люди) путем введения пациенту эффективного количества соединения, предложенного в данном документе, для ингибирования или уменьшения активности мутантного EGFR у пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения киназная активность может быть ингибирована (например, уменьшена) на более чем около 25, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80 или около 90%, в случае приведения в контакт с соединением, описанным в данном изобретении, по сравнению с киназной активностью без такого приведения в контакт. В некоторых вариантах реализации изобретения киназа может представлять собой экзон 20-мутантный EGFR. Например, мутантный EGFR может представлять собой экзон 20-мутантный EGFR.

В EGFR киназе домен экзона 20 находится в начале петли со стороны С-конца киназной С-спирали. (Yasuda 2012). Экзон 20 в HER2 находится в аналогичной позиции. При том что С-спираль образует часть активного участка, при мутации петля экзона 20 вызывает более не прямое конформационное движение. Конформационные изменения влияют на С-спираль. Так подходящим способом изменяется карман активного участка. Без привязывания к какой-либо теории, данное конформационное изменение может делать возможным селективное ингибирование экзона 20 мутантного EGFR и/или экзона 20 мутантного HER2 относительно EGFR дикого типа.

В некоторых вариантах реализации изобретения экзон 20 мутантный EGFR имеет инсерционные мутации в домене своего экзона 20. Инсерционные мутации были задокументированы, по меньшей мере, для остатков 762-774 EGFR, включающими аминокислоты A767, S768, V769, D770, P772 и H773 показы-

вающими отсутствие ответа при лечении известными ингибиторами, такими как гефитиниб или эрлотиниб (Yasuda 2012). Другие типы мутаций могут встречаться в домене экзона 20, такие как точковая мутация "привратника" T790M, которая находится в активном участке EGFR. Мутации T790M могут встречаться в сопряжении с делеционными мутациями, такими как DT и другими точковыми мутациями, такими как LT. Описанные соединения могут иметь ингибиторную активность против T790M мутировавшего EGFR и активность против инсерционных мутантов экзона 20.

В одном варианте реализации изобретения описанные соединения показывают ингибиторную активность по отношению к одной или более инсерционных мутаций EGFR экзона 20, проиллюстрированных в табл. 1. Относительная частота получена из обзора, опубликованных клинических исследований, в которых определяли мутацию(и) EGFR у пациентов (Yasuda 2012).

Таблица 1

| EGFR<br>аминокислота | Инсерционная мутация                              | Относительная<br>частота |
|----------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|
| 767                  | Ala767_Ser768insThrLeuAla                         | 2,5 %                    |
| 768                  | Ser768_Val769insValAlaSer                         | 5,7 %                    |
|                      | Ser768_Val769insAlaTrpThr                         |                          |
| 769                  | Val769_Asp770insAlaSerVal                         | 20,5 %                   |
|                      | Val769_Asp770insGlyVal                            |                          |
|                      | Val769_Asp770insCysVal                            |                          |
|                      | Val769_Asp770insAspAsnVal                         |                          |
|                      | Val769_Asp770insGlySerVal                         |                          |
|                      | Val769_Asp770insGlyValVal                         |                          |
|                      | Val769_Asp770insMetAlaSerValAsp<br>(SEQ ID NO: 1) |                          |
| 770                  | Asp770_Asn771insSerValAsp                         | 28,7 %                   |
|                      | Asp770_Asn771insAsnProGly                         |                          |
|                      | Asp770_Asn771insAlaProTrp                         |                          |
|                      | Asp770_Asn771insAsp                               |                          |

|     |                              |        |
|-----|------------------------------|--------|
|     | Asp770_Asn771insAspGly       |        |
|     | Asp770_Asn771insGly          |        |
|     | Asp770_Asn771insGlyLeu       |        |
|     | Asp770_Asn771insAsn          |        |
|     | Asp770_Asn771insAsnProHis    |        |
|     | Asp770_Asn771insSerValPro    |        |
|     | Asp770_Asn771insSerValGln    |        |
|     | Asp770_Asn771insMetAlaThrPro |        |
|     | (SEQ ID NO: 2)               |        |
|     | delAsp770insGlyTyr           |        |
| 771 | Asn771_Pro772insHis          | 4,1 %  |
|     | Asn771_Pro772insAsn          |        |
|     | delAsn771insGlyTyr           |        |
|     | delAsn771insGlyPhe           |        |
| 772 | Pro772_His773insProArg       | 17,2 % |
|     | Pro772_His773insTyrAsnPro    |        |
|     | Pro772_His773insX            |        |
|     | Pro772_His773insAspProHis    |        |
|     | Pro772_His773insAspAsnPro    |        |
|     | Pro772_His773insGlnVal       |        |
|     | Pro772_His773insThrProHis    |        |
|     | Pro772_His773insAsn          |        |
|     | Pro772_His773insVal          |        |
| 773 | His773_Val774insAsnProHis    | 14 %   |
|     | His773_Val774insHis          |        |
|     | His773_Val774insProHis       |        |
|     | His773_Val774insGlyAsnProHis |        |
|     | (SEQ ID № 3)                 |        |
|     | His773_Val774insGly          |        |
|     | His773_Val774insGlyHis       |        |
| 774 | Val774_Cys775insHisVal       | 3,3 %  |

В дополнительном варианте реализации изобретения описанные в данном документе соединения показывают ингибиторную активность относительно инсерционных мутаций экзона 20 мутантного EGFR Val769\_Asp770insAlaSerVal и/или Asp770\_Asn771insAsnProGly. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения показывают ингибиторную активность по отношению к одной или более инсерционных мутаций экзона 20 мутанта EGFR Asp770\_Asn771insSVD, His773\_Val774insNPH и Ala763\_Tyr764insFQEA (SEQ ID № 4). В данном документе предлагаются способы лечения мутантного EGFR-опосредованного нарушения, включающие пациентов, которые имеют инсерционные мутации экзона 20, как приведено в табл. 1. В других вариантах реализации изобретения инсерционная мутация экзона 20 может быть выбрана из Val769\_Asp770insAlaSerVal и/или Asp770\_Asn771insAsnProGly. В других вариантах реализации изобретения инсерционная мутация экзона 20 может быть выбрана из Asp770\_Asn771insSVD, His773\_Val774insNPH и Ala763\_Tyr764insFQEA (SEQ ID № 4).

В некоторых вариантах реализации изобретения описаны способы ингибирования активности му-

тантной HER2 (например, селективно модулирующие) путем приведения в контакт HER2 с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой формы (например, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных) или фармацевтической композиции, приведенных в данном документе, для ингибирования активности HER2. В некоторых вариантах реализации изобретения мутантный HER2 имеет одну или более мутаций экзона 20. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы для ингибирования киназной активности путем приведения в контакт киназы с раствором, содержащим эффективное количество соединения для ингибирования HER2. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы для ингибирования киназной активности HER2 путем приведения в контакт клетки, ткани или органа, экспрессирующего киназу, с соединением, предложенным в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются способы ингибирования киназной активности у пациента путем введения пациенту эффективного количества соединения, предложенного в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения киназная активность может быть ингибирована (например, уменьшена) на более чем около 25, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80 или около 90%, в случае приведения в контакт с соединением, предложенным в данном документе, при сравнении с киназной активностью без такого приведения в контакт. В некоторых вариантах реализации изобретения киназа может представлять собой экзон 20 мутантный HER2. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются способы ингибирования активности HER2 у пациента (включая млекопитающих, таких как люди) путем приведения в контакт указанного пациента с количеством соединения, предложенного в данном документе, достаточным для ингибирования или уменьшения активности мутантного HER2 у указанного пациента. Например, мутантный HER2 может представлять собой экзон 20 мутантный HER2.

В некоторых вариантах реализации изобретения инсерционные мутации экзона 20 мутантного HER2 в домене экзона 20, которые были задокументированы по меньшей мере для двух остатков 770-831 HER2 (Arcila 2012; Shigematsu et al. Cancer Res 2005; 65:1642-46). В одном варианте реализации изобретения описанные соединения показывают ингибиторную активность относительно одной или более инсерционных мутаций HER2 экзона 20, проиллюстрированных в табл. 2.

Таблица 2

| HER2<br>аминокислота | Точковые и Инсерционные<br>Мутации           | Относительная<br>частота |
|----------------------|----------------------------------------------|--------------------------|
| 775                  | Ala775_Gly776insTyrValMetAla<br>(SEQ ID № 5) | 80 %                     |
| 776                  | Gly776>ValCys                                | 8 %                      |
| 780                  | Pro780_Tyr781insGlySerPro                    | 4 %                      |
| 776 и 777            | Gly776Cys и<br>Val777_Gly778insCysGly        | 4 %                      |

В другом варианте реализации изобретения описанные в данном документе соединения показывают ингибиторную активность в отношении инсерционных мутаций Ala775\_Gly776insTyrValMetAla (SEQ ID № 5) экзона 20 мутантного HER2. Описанные методы для лечения мутантного HER2-опосредованного нарушения применимы для тех пациентов, среди прочих, которые имеют инсерционные мутации в экзоне 20 Ala775\_Gly776insTyrValMetAla (SEQ ID № 5) или другую инсерционную мутацию в экзоне 20, перечисленную в табл. 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе соединения показывают ингибиторную активность против рецептора тирозинкиназ дикого типа, которые включают EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3 и HER4/ERBB4.

В одном варианте реализации изобретения в данном документе предлагается способ лечения мутантного EGFR-опосредованного нарушения у пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагается способ облегчения мутантного EGFR-опосредованного нарушения у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или предложенных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагается способ ингибирования мутантного EGFR, включающий приведение в контакт клетки, экспрессирующей мутантный EGFR *in vitro* или *in vivo*, с эффективным количеством соединения или композиции, предложенных в данном документе. Во всех указанных вариантах реализации изобретения мутант может представлять собой, например, инсерционный мутант экзона. В дополнительном аспекте изобретения во всех вышеперечисленных вариантах реализации изобретения мутант может представлять собой точковую мутацию экзона 20, необязательно сопутствующую другой мутации, такой как D или L.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются способы лече-

ния мутантного EGFR-опосредованного нарушения, такого как то, в котором мутация представляет собой вставку в экзон 20, которое является устойчивым к другим(другому) противораковому(ым) средству(вам) (например, эрлотинибу, gefитинибу, нератинибу, афатинибу, дакомитинибу), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I нуждающемуся в этом субъекту.

Без ограничения конкретной теорией, EGFR, имеющий одну или более инсерционных мутаций в экзоне 20, связан с раком легких (например, немелкоклеточным раком легких НМРЛ, аденокарциномой легких), раком ободочной и прямой кишок, раком поджелудочной железы и раками головы и шеи. Инсерционные мутации экзона 20 являются наиболее преобладающими при НМРЛ: 15% западных европейцев, 30% восточных азиатов и 50% некурящих (Yasuda 2012). В раках головы и шеи существующие терапии, нацеленные на EGFR, включают цетуксимаб, химерное антитело IgG1 мыши-человека (Chong et al. 2013). Экзон 20 мутантный EGFR рак ободочной и прямой кишок лечат, используя цетуксимаб и панитумумаб, полностью гуманизированное антитело IgG2. Экзон 20 мутантный EGFR панкреатический рак лечат эрлотинибом. EGFR имеет точковую мутацию T790M, необязательно сопутствующую L мутациям экзона 19 D и/или экзона 21, связанным с НМРЛ, в котором рак приобрел резистентность к одному или более других ингибиторов тирозинкиназы, таким как эрлотиниб и gefитиниб.

Без ограничения конкретной теорией HER2, имеющий одну или более инсерционных мутаций экзона 20, связан с раком легких (например, НМРЛ), раком груди, раком яичника, раком матки и раком желудка (Santin et al. Int J Gynaecol Obstet 2008; 102:128-31). Существующие терапии включают герцептин и пертузумаб. Мутации HER2 присутствуют в около 2-4% НМРЛ: 80-84% пациентов имеют YVMA инсерционную мутацию экзона (Arcila 2012).

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются способы применения соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой формы (например, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных), или фармацевтических композиций, предложенных в данном документе, для лечения патологических состояний, включающих, но не ограничивающихся ими, заболевания, связанные с одним или более типов мутантного EGFR или мутантного HER2. В некоторых вариантах реализации изобретения описание относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой формы (например, фармацевтически приемлемых солей, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных) или фармацевтической композиции, предложенной в данном документе.

Соединения и фармацевтические композиции раскрыты в данном документе для производства лекарственных средств для лечения мутантного EGFR или мутантного HER2 нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Также предлагаются соединения и фармацевтические композиции для лечения мутантного EGFR-опосредованного нарушения или мутантного HER2-опосредованного нарушения у нуждающегося в этом субъекта. Во всех вышеперечисленных вариантах реализации изобретения мутант может представлять собой инсерционную мутацию в экзоне 20. В другом аспекте изобретения во всех вышеперечисленных вариантах реализации изобретения мутант может представлять собой точковую мутацию в экзоне 20, необязательно сопутствующую другой мутации, такой как D или L.

Пациенты, которых могут лечить соединениями или их фармацевтически приемлемой солью (например, фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами, изомерами, пролекарствами и изотопно-мечеными производными), или фармацевтическими композициями, предложенными в данном документе, согласно способам, предложенным в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, пациентов, у которых диагностировали рак легких, рак ободочной и прямой кишок, рак поджелудочной железы и раки головы и шеи. В других вариантах реализации изобретения пациенту могут диагностировать рак легких, рак груди, рак яичника, рак матки и рак желудка. Эффективность соединения, предложенного в данном документе, в лечении предотвращении и/или оказании помощи при заболевании или нарушении, может быть тестирована, используя различные модели животных, известные в данной области техники; см., например, Yasuda 2012.

В некоторых вариантах реализации изобретения симптом, связанный с заболеванием или нарушением, предложенными в данном документе, может быть уменьшен по меньшей мере на около 10, по меньшей мере на около 20, по меньшей мере на около 30, по меньшей мере на около 40, по меньшей мере на около 50, по меньшей мере на около 60, по меньшей мере на около 70, по меньшей мере на около 80, по меньшей мере на около 90 или по меньшей мере на около 95% относительно контрольного уровня. Контрольный уровень включает любой подходящий контроль, известный в данной области техники. Например, контрольный уровень может представлять собой уровень в образце или лечимом пациенте до лечения или может представлять собой уровень в контрольной популяции (например, уровень у субъектов, не имеющих заболевания или нарушения, или уровень в образцах, полученных из субъектов, не имеющих заболевания или нарушения). В некоторых вариантах реализации изобретения понижение может быть статистически существенным, например, при оценивании с использованием подходящих параметрических или непараметрических сравнений.

В некоторых вариантах реализации изобретения лечение мутантного EGFR-опосредованного нарушения или мутантного HER2-опосредованного нарушения включает введение (в виде монотерапии или в



комбинации с одним или более других противораковых средств, одним или более средств для облегчения побочных эффектов, радиации и т.д.) терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, человеку или животному, нуждающихся в этом, с целью ингибировать, замедлить или обратить рост, развитие или распространение рака, включая солидные опухоли или другие формы рака, такие как лейкемии, у пациента. Такое введение представляет собой способ лечения или профилактики заболеваний, опосредованных одной или более киназами, ингибированными одним из описанных соединений или его фармацевтически приемлемой формы. В одном варианте реализации изобретения мутант может представлять собой инсерционную мутацию экзона 20.

#### Комбинированная терапия.

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагаются способы для комбинированных терапий, в которых агент, известный для модулирования других метаболических путей, или другие компоненты того же метаболического пути или даже пересекающиеся множества целевых ферментов используются в комбинации с предложенным в данном документе соединением или его фармацевтически приемлемой формой (например, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных). В одном аспекте изобретения такая терапия включает, но не ограничивается ими, комбинацию соединения по данному изобретению с химиотерапевтическими средствами, лекарственные средства на основе моноклональных антител и лечение радиацией с получением синергического или кумулятивного лечебного эффекта.

При введении в комбинации лекарственные средства могут быть приготовлены в виде препаратов отдельных композиций, которые вводят в одно и то же время или последовательно в разное время, или лекарственные средства могут предоставляться в виде одной композиции. Фраза "комбинированная терапия" в отношении использования описанного соединения вместе с другим фармацевтическим лекарственным средством означает практически одновременное совместное введение каждого лекарственного средства так же, как введение каждого лекарственного средства последовательно, в каждом случае, в режиме, который обеспечит благоприятные эффекты от комбинации лекарств. Совместное введение включает, *inter alia*, одновременную доставку, например, в одной таблетке, капсуле, инъекции или другой готовой лекарственной форме, имеющей фиксированное соотношение указанных активных действующих веществ так же, как одновременную доставку в множественных, отдельных готовых лекарственных формах для каждого лекарственного средства соответственно. Поэтому введение описанных соединений могут осуществлять в сочетании с дополнительными терапиями, известными специалистам в данной области техники, при предотвращении или лечении рака, такими как радиационная терапия или цитостатические средства, цитотоксичные средства, другие противораковые средства и другие лекарства, облегчающие симптомы рака или побочных эффектов любого из лекарств.

Если препарат приготовлен с фиксированной дозой, такая комбинация продуктов использует описанные соединения с подходящим диапазоном дозировки. Предлагаемые в данном документе соединения могут также вводиться последовательно с другими противораковыми или цитотоксичными средствами, когда использование комбинированной рецептуры неуместно. В контексте данного документа комбинированная терапия не ограничивается последовательностью введения; описанные соединения могут быть введены до, одновременно с или после введения другого противоракового или цитотоксичного средства.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе фармацевтические композиции могут включать соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль; дополнительное средство, выбранное из средств, ингибирующих киназы (низкомолекулярные соединения, полипептид, антитело и т.д.), иммунодепрессант, противораковое средство, противовирусное средство, противовоспалительное средство, противогрибковое средство, антибиотик или соединение для антивазкулярной пролиферации и любой фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или несущую среду.

Вариант фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включает соединение, описанное в данном документе или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или несущую среду. Такие композиции могут необязательно содержать один или более дополнительных лекарственных средств, включая, например, средства, ингибирующие киназы (низкомолекулярное соединение, полипептид, антитело и т.д.), иммунодепрессанты, противораковые средства, противовирусные средства, противовоспалительное средство, противогрибковое средство, антибиотики или соединения для антивазкулярной пролиферации.

В одном аспекте изобретения соединение, предлагаемое в данном документе или его фармацевтически приемлемая форма (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные) или фармацевтические композиции, предлагаемые в данном изобретении, могут показывать синергическую или кумулятивную эффективность при введении в комбинации со средствами, которые ингибируют образование или активность других(другой) киназ(ы). Такая комбинация может уменьшать нежелательный побочный эффект соединений и композиций, описанных в данном документе, если такой эффект случается.

В некоторых вариантах реализации изобретения лечение может быть проведено в комбинации с одной или более противораковых терапий, включая операцию, радиационную терапию (например, гамма-

радиацию, радиационную терапию пучком нейтронов, радиационную терапию пучком электронов, протонную терапию, брахитерапию и системные радиоактивные изотопы, и т.д.), эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (например, интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухоли (TNF)), гипертермию, криотерапию, средства ослабления вредных побочных эффектов (например, противорвотные средства) и другие лекарства для химиотерапии рака. Другие средства могут быть введены, используя рецептуру, путь введения и режим дозирования такой же или отличный от того, который был использован для соединений, предлагаемых в данном документе.

Для лечения мутантных EGFR-опосредованных заболеваний и мутантных HER2-опосредованных заболеваний предложенное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемая форма (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные) или предложенные в данном документе фармацевтические композиции могут быть применены в комбинации с обычно прописываемыми лекарствами, включающими, но не ограничивающимися, противораковые лекарства (например, антипролиферативные средства, антиангиогенные средства и другие химиотерапевтические средства). В другом аспекте в данном документе предлагается фармацевтическая композиция для ингибирования аномального клеточного роста у субъекта, которое содержит количество предложенного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой формы (например, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных) в комбинации с количеством противоракового средства (например, химиотерапевтического средства). В настоящее время в данной области техники множество химиотерапевтических средств известно и может быть применено в комбинации с предложенными в данном документе соединениями. В некоторых вариантах реализации изобретения химиотерапевтическое средство может быть выбрано из ингибиторов митоза, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразов, модификаторов биологического отклика, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза, антибиотиков, иммунологических препаратов, средств интерферонового типа и антиандрогенов. Неограничивающие примеры включают химиотерапевтические препараты, цитотоксические средства и небелковые низкомолекулярные молекулы, такие как Гливек® (иматиниб мезилат), Велкейд® (бортезомиб), Касодекс (бикалутамид), Иресса® и адриамицин, так же, как и множество химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (Цитоксан®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленамины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентеиофосфорамид и триметилолмеламин; ингибиторы ТКБ, такие как ибрутиниб (PCI-32765) и AVL-292; ингибиторы HDAC, такие как вориностат, ромидеписин, панобиностат, вальпроевая кислота, белиностат, моцетиностат, абрексинастат, энтитостат, SB939, ресминостат, гивиностат, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, ACY-1215 и кеветрин; ингибиторы JAK-STAT, такие как лестауртиниб, тофацитиниб, руксолитиниб, пакритиниб, CYT387, барицитиниб, фостаматиниб, GLP60636, TG101348, INCB16562 и AZD1480; азотистые иприты, такие как бендамустин, хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, хлорметин, хлорметин оксид гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутромицин, азасерин, блеомицины, дактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карзинофиллин, Касодекс™, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-6-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзрубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфирамицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, пралатрексат, птероптерин, триметотрексат; пуриновые аналоги, такие как флударабин, 6-меркаптопуринон, тиамиприн, тиогуанин; пиримидиновые аналоги, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестолактон; средства, угнетающие функции надпочечников такие как аминоклотеимид, милотан, трилостан; фолиевая кислота, освежитель, такой как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиний ацетат; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK®; разоксан; сизофуран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел (Таксол™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси) и доцетаксел (Таксотер™, Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция) и Абраксан® (паклитаксел протеинсвязанные час-

тицы); ретиноевая кислота; эсперамицины, капецитабин; и фармацевтически приемлемые формы (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные любого из вышеупомянутого). В качестве пригодных химиотерапевтических средств антигенов демаскировки служат антигормональные препараты, которые регулируют или ингибируют действие гормонов в опухолях, такие как антиэстрогены, включающие, например, тамоксифен (Нолвадекс™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, коексифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамидлеупролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорельбин; навельбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминокпертин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибиторы топоизомеразы RFS 2000 и дифформетилорнитин (DMFO).

При желании соединения или фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут быть использованы в комбинации с обычно назначаемыми противораковыми лекарствами, такими как, но не ограничивающимися ими, Герцептин®, Авастин®, Эрбитукс®, Ритуксан®, Таксол®, Аримидекс®, Таксотер®, ABVD, Авицин, абаговомаб, акридин карбоксамид, адектумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин, альфарадин, альвоцидиб, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, анти-CD22 иммунотоксины, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиквон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимиин, CBV (химиотерапия), каликулин, кризотиниб, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолит, эльзамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфестрол, ICE режим терапии, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофульген, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, азимина трехлопастная, пиксатрон, протеасомный ингибитор, ребеккамуцин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспирамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тезетаксел, триплатин тетранитрат, трис-(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлуинин, ZD6126 и зосуквидар.

Другие химиотерапевтические средства включают, но не ограничиваются ими, антиэстрогенные средства (например, тамоксифен, ралоксифен и мегестрол), ЛГРФ-агонисты (например, госкркин и лейпролид), антиандрогены (например, флутамид и бикалутамид), фотодинамические терапии (например, вертопорфин (BPD-MA), фталоцианин, фотосенсибилизатор Рс4 и деметокси-гипокретин А(2ВА-2-DMHA)), азотистые иприты (например, циклофосфамид, ифосфамид, трофосфамид, хлорамбуцил, этрамустин и мелфалан), нитрозомочевины (например, кармустин (BCNU) и ломустин (CCNU)), алкилсульфонаты (например, бусульфид и треосульфид), триазены (например, дакарбазин, темозоломид), содержащие платину соединения (например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоиды барвинка (например, винкристин, винбластин, виндезин, и винорельбин), таксоиды (например, паклитаксел или эквивалент паклитаксела, такой как наночастица альбумин-связанного паклитаксела (абраксан), паклитаксел, связанный с докозагексаеновой кислотой (DNA-паклитаксел, таксопрексин), полиглутамат-связанный паклитаксел (PG-паклитаксел, паклитаксел полиглумекс, СТ-2103, XYOTAX), активирующееся в опухоли пролекарство (TAP), ANG1005 (агиопеп-2, связанный с тремя молекулами паклитаксела), паклитаксел-ЕС-1 (аклитаксел, связанный с erbB2-распознающим белком ЕС-1), и сопряженный с глюкозой паклитаксел, например 2'-паклитакселметил 2-глюкопиранозил сукцинат; доцетаксел, таксол), эпиподофиллины (например, этопозид, этопозид фосфат, тенипозид, топотекан, 9-аминокамптотецин, кампто (иринотекан), иринотекан, криснатол, митомицин С), антиметаболиты, ингибиторы DHFR (например, метотрексат, дихлорметотрексат, триметотрексат, эдатрексат), ингибиторы дегидрогеназы IMP (например, микофеноловая кислота, тиазофуридин, рибавирин и ЭЛЬКАР), ингибиторы рибонуклеотидредуктазы (например, гидроксимочевина и дефероксамин), аналоги урацила (например, 5-фторурацил (5-FU), флоксурин, доксифлуридин, ратитрексед, тегафур-урацил, капецитабин), аналоги цитозина (например, цитарабин (ага С), цитозин арабинозид и флударабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин и Тиогуанин), аналоги витамина D3 (например, EB 1089, CB 1093 и KN 1060), ингибиторы изопреципитации (например, ловастатин), дофаминэргические нейротоксины (например, 1-метил-4-фенилпиридиний ион), ингибиторы клеточного цикла (например, стауроспорин), актиномицин (например, актиномицин D, дактиномицин), блеомицин (например, блеомицин А2, блеомицин В2, пепломицин), антрациклин (например, даунорубин, доксорубин, пегилированный липосомальный доксорубин, идарубин, эпирубинин, пирарубин, зорубин, митоксантрон), ингибиторы MDR (например, верапамил), ингибиторы Са<sup>2+</sup> АТФ-азы (например, тапсигаргин), иматиниб, талидомид, леналидомид, ингибиторы тирозинкиназы (например, акситиниб (AG013736), босутиниб (SKI-606), седираниб (RECENTINTM, AZD2171), дасатиниб (Спрайсел®, BMS-354825), эрлотиниб (Тарцева®), gefitinib (Иресса®), иматиниб (Гливек®, CGP57148B, STI-571), лапатиниб (Тайкерб®, Тайверб®), лестауртиниб (CEP-701), нератиниб (HKI-272), нилотиниб (Тасигна®), семаксиниб (семаксиниб, SU5416), сунитиниб (Су-

тент®, SU11248), тоцераниб (PALLADIA®), вандетаниб (Зактима®, ZD6474), ваталаниб (PTK787, PTK/ZK), трастузумаб (Герцептин®), бевацизумаб (Авастин®), ритуксимаб (Ритуксан®), цетуксимаб (Эрбитукс®), панитумумаб (Вектибикс®), ранибизумаб (Луцентис®), сорафениб (Нексавар®), эверолимус (Афинитор®), алемтузумаб (Кампат®), гемтузумаб озогамицин (Милотарг®), темсиролиму (Торизел®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, довитиниб лактат (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOKTM®), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (ВАРГАТЕФ®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS- 690154, CEP 11981, тивозаниб (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 или XL228), протеасомные ингибиторы (например, бортезомиб (Велкейд®)), ингибиторы mTOR (например, рапамицин, темсиролиму (CCI-779), эверолимус (RAD-001), ридафоролимус, AP23573 (ARIAD), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SFI126 (Semafoe) и OSI-027 (OSI)), облимерсен, гемцитабин, каминомицин, лейковорин, пеметрексед, циклофосфамид, дакарбазин, прокарбазин, преднизолон, дексаметазон, камптотецин, пликамицин, аспарагиназа, аминокпертин, метоптерин, порфирамицин, мелфалан, леурозидин, леурозин, хлорамбуцил, трабектедин, прокарбазин, дискодермолит, каминомицин-аминокпертин и гексаметилмеламин.

В некоторых вариантах реализации изобретения противораковое средство может быть выбрано из, но не ограничивается ими, одного или более следующих антиметаболитов: 5-FU-фибриногена, акантифолиевой кислоты, аминотиадиазола, бреквинара натрия, кармофура, CibaGeigy CGP-30694, циклопентилцитозина, цитарабин фосфата стеарата, конъюгатов цитарабина, Lilly DATHF, Merrel Dow DDFC, дезагуанидина, дидеоксицитидина, дидеоксигуанозина, дидокса, Yoshitomi DMDC, доксифлуридина, Wellcome EHNA, Merck & Co. EX-015, фазарабина, флоксуридина, флударабин фосфата, 5-фторурацила, N-(21-фуранидил)фторурацила, Daiichi Seiyaku FO-152, изопропилпирролизина, Lilly LY-188011, Lilly LY-264618, метобензаприма, метотрексата, Wellcome MZPES, норспермидина, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Warner-Lambert PALA, пентостатина, пиритрексема, пликамицина, Asahi Chemical PL-AC, Takeda TAC788, тиогуанина, тиазофурина, Erbamont TIF, триметрексата, ингибиторов тирозинкиназы, Taiho UFT и урицитина.

В некоторых вариантах реализации изобретения противораковое средство может быть выбрано из, но неограничиваться ими, одного или более следующих алкилирующего типа средств: Shionogi 254-S, аналогов алдофосфамида, альтретамина, анакситрона, Boehringer Mannheim BBR-2207, бестрабуцила, будотитана, Wakunaga CA-102, карбоплатина, кармустина, Chinoin-139, Chinoin-153, хлорамбуцила, цисплатина, циклофосфамида, American Cyanamid CL-286558, Sanofi CY-233, циплатата, Degussa D 384, Sumimoto DACHP(Мур)2, дифенилспиромустина, цитостатической диплатины, Erba производные дистамицина, Chugai DWA-2114R, ITI E09, элмустина, Erbamont FCE-24517, эстрамустин фосфат натрия, фотемустина, Unimed G M, Chinoin GYKI-17230, гепсульфама, ифосфамида, ипроплатина, ломустина, мафосфамида, митолактолфа Nippon Kayaku NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксалиплатина, Upjohn PCNU, преднимустина, Proter PTT-119, ранимустина, семустина, SmithKline SK&F-101772, Yakult Honsha SN-22, спиромустина, Tanabe Seiyaku TA-077, тауромустин, темозоломида, тероксирона, тетраплатина и тримеламола.

В некоторых вариантах реализации изобретения противораковое средство может быть выбрано из, но не ограничиваться ими, одного или более из следующих средств антибиотического типа: Taiho 4181-A, алкрубицина, актиномицина D, актинопланона, Erbamont ADR-456, производной аэрописина, Ajinomoto AN II, Ajinomoto AN3, анизомидинов Nippon Soda, антрациклина, азино-мицина-A, бисукаберина, Bristol-Myers BL-6859, Bristol-Myers BMV-25067, Bristol-Myers BNY-25551, Bristol-Myers BNY-26605, BristolMyers BNY-27557, Bristol-Myers BMV-28438, блеомицин сульфата, бриостатина-1, Taiho C-1027, калихеамицина, хромоксимицина, дактиномицина, даунорубицина, Kyowa Hakko DC-102, Kyowa Hakko DC-79, Kyowa Hakko DC-88A, Kyowa Hakko, DC89-AI, Kyowa Hakko DC92-B, дитрисарубицина B, Shionogi DOB-41, доксорубицина, доксорубицин-фибриногена, эльзамидина-A, эпирубицина, эрбстатина, эзорубицина, эсперамицина-AI, эсперамицина-AIb, Erbamont FCE21954, Fujisawa FK-973, фостриецина, Fujisawa FR-900482, глидобактина, грегатина-A, гринкамицина, гербимицина, идарубицина, иллуидинов, казусамицина, кесарирходинов, Kyowa Hakko KM-5539, Kirin Brewery KRN-8602, Kyowa Hakko KT-5432, Kyowa Hakko KT-5594, Kyowa Hakko KT-6149, American Cyanamid LL-D49194, Meiji Seika ME 2303, меногарила, митомицина, митоксантрона, SmithKline M-TAG, неознактина, Nippon Kayaku NK-313, Nippon Kayaku NKT-01, SRI International NSC-357704, оксализина, оксауномицина, пепломицина, пилатина, пирарубицина, поротрамицина, пиринданицина A, Tobishi RA-I, рапамицина, ризоксина, родорубицина, сибаномицина, сивенмицина, Sumitomo SM5887, Snow Brand SN-706, Snow Brand SN-07, сорангицина-A, спарсомицина, SS Pharmaceutical SS-21020, SS Pharmaceutical SS-7313B, SS Pharmaceutical SS-9816B, стеффимицина B, Taiho 4181-2, тализомицина, Takeda TAN-868A, терпентецина, тразина, трикрозанина A, Upjohn U-73975, Kyowa Hakko UCN-10028A, Fujisawa WF-3405, Yoshitomi Y-25024 и зорубицина.

В некоторых вариантах реализации изобретения противораковое средство может быть выбрано из, но не ограничиваться ими, одного или более следующих противоопухолевых средств, включающих взаимодействующие с тубулином средства, ингибиторы топоизомеразы II, ингибиторы топоизомеразы I и

гормональные средства:  $\beta$ -каротин,  $\beta$ -дифторметил-аргинин, ацитретин, Biotec AD-5, Kyorin АНС-52, алстонин, амонафид, амфетинил, амсакрин, Ангиостат, анкиномицин, антинеопластон А10, антинеопластон А2, антинеопластон А3, антинеопластон А5, антинеопластон AS2-1F Henkel APD, афидиколин глицината, аспарагиназу, Аварол, бакхарин, батрацилин, бенфлурон, бензотрипт, Ipsen-Beaufour BIM-23015, бисантрен, BristoMyers BNY-40481, Vestar бор-10, бромфосфамид, Wellcome BW-502, Wellcome BW-773, карацемид, карметизол гидрохлорид, Ajinomoto CDAF, хлорсульфахиноксало, Chemes CHX-2053, Chemex CHX-100, Warner-Lambert CI-921, WarnerLambert CI-937, Warner-Lambert CI-941, Warner-Lambert CI958, кланфенур, клавириденон, ICN соединение 1259, ICN соединение 4711, Контракан, Yakult Honsha CPT-11, криснотол, курадерм, цитохалазин В, цитарабин, цитоцин, Merz D-609, DABIS малеат, дакарбазин, датэллиптиний, дидемнин-В, дигематопорфириновый эфир, ди гидроленперон, диналин, дистамицин, Toyo Pharmar DM-341, Toyo Pharmar DM-75, Daiichi Seiyaku DN-9693, доцетаксел эллипрабин, эллиптиний ацетат, Tsumura EPMTC, эпотилоны, эрготамин, этопозид, этретинат, фенретидин, Fujisawa FR-57704t нитрат галлия, генквадафин, Chugai GLA-43, Glaxo GR-63178, грифолан NMF5N, гексадецилфосфохолин, Green Cross HO-221, гомохарингтонин, гидроксимочевину, BTG ICRF-187, илмофозин, изоглутамин, изотретиноин, Otsuka JI-36, Ramot K-477, Otsuak K-76COONa, Kureha Chemical K-AM, MECT Corp KI-8110, American Cyanamid L-623, лейкорегулин, лонидамин, Lundbeck LU 1121 Lilly LY-186641, NCI (US) MAP, марицин, Merrel Dow MDL-27048, Medco MEDR-340, мербарон, производные мероцианина, метиланилиноакридин, Molecular Genetics MGI136, минактивин, митонафид, митоквидон мопидамол, мотретинид, Zenyaku Kogyo MST-16, N-(ретиноил)аминокислоты, Nisshin Flour Milling N-021, N-ацилированные-дегидроаланины, нафазатром, Taisho NCU-190, производное нокодазола, Нормосанг, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, окреотид, Ono ONO-112, оквизаноцин, Akzo Org-10172, паклитаксел, панкреатистатин, пазэллиптин, WarnerLambert PD-111707, Warner-Lambert PD-115934, Warner-Lambert PD-131141, Pierre Fabre PE-1001, ICRT пептид D, пироксантрон, полигематопорфирин, полипротонная кислота, Efamol порфирин, пробиман, прокарбазин, проглумид, Invitron протеолитический нексин I, Tobishi RA-700, разоксан, Sapporo Breweries RBS, рестриктин-Р, ретэллиптин, ретиновая кислота, Rhone-Poulenc RP-49532, Rhone-Poulenc RP-56976, SmithKline SK&F-104864, Sumitomo SM-108, Kuraray SMANCS, SeaPharm SP10094, спатол, производные спироциклопропана, спирогерманий, Unimed, SS Pharmaceutical SS-554, стриполдион, Стиполдион, Suntory SUN 0237, Suntory SUN 2071, супероксид дисмутаза, Toyama T-506, Toyama T-680, таксол, Teijin TEI-0303, тенипозид, талибластин, Eastman Kodak TJB-29, токотриенол топотекан, Топостин, Teijin TT82, Kyowa Hakko UCN-01, Kyowa Hakko UCN-1028, украин, Eastman Kodak USB-006, винбластин сульфат, винкристин, виндезин, винестрамид, винорелбин, винтриптол, винзолидин, витанолиды и Yamanouchi YM.

В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительное лекарственное средство может быть выбрано из, но не ограничено ими, ацеманнана, акларубицина, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, алтретамина, амифостина, аминоклевулиновой кислоты, амрубицина, амсакрина, анагрелида, анастрозола, ANCEP, анцестима, Арглабина, триоксида мышьяка, BAM 002 (Novelos), бексаротена, биалутамида, броксуридина, капецитабина, селмолейкина, цетрореликса, кладрибина, клотримазола, цитарабина октофосфата, DA 3030 (Dong-A), даклизумаба, денилейкина дифтитокса, деслорелина, дексразоксана, дилазепа, доцетаксела, докозанола, доксеркальциферола, доксифлуридина, доксорубицина, бромкриптина, кармустина, цитарабина, фторурацила, ННТ диклофенака, интерферона альфа, даунорубицина, доксорубицина, третиноина, эделфозина, эдрекломаб эфломитина, эмитефура, эпирубицина, эпоэтина бета, этопозид фосфата, эксеместана, эксисулинда, фадразола, филграстима, финастерида, флударабина фосфата, форместана, фотэмустина, нитрата галлия, гемцитабина, гемтузумаб зогамицина, комбинации гимерацил/отерацил/тегафур, гликопина, гозерелин, гептаплатин, хорионического гонадотропина человека, эмбрионального альфа-фетопротейна человека, ибандроновой кислоты, идарубицина, (имиквимода, интерферона альфа, интерферона альфа, природного, интерферона альфа-2, интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2b, интерферона альфа-NI, интерферона альфа-n3, интерферон альфакона 1, интерферона альфа, природного, интерферона бета, интерферона бета-Ia, интерферона бета-Ib, интерферона гамма, природного интерферона гамма-Ia, интерферона гамма-Ib, интерлейкина-I бета, иобенгуана, иринотекана, ирсогладина, ланреотида, LC 9018 (Yakult), лефлуномида, ленограстима, лентинана сульфата, летрозоло, лейкоцитарного интерферона альфа, лейпрорелина, левамизола + фторурацила, лиарозола, лобоплатина, лонидамин, ловастатин, мазпрокола, меларсопрола, метоклопрамида, мифепристо-на, милтефозина, миримостима, гетеролитической двухцепочечной РНК, митогуазона, митолактола, митоксантрона, молграмостима, нафарелина, налоксона + пентазоцина, нартограстима, недаплатина, нилутамида, носкапина, нового эритроцитопозз стимулирующего белка, NSC 631570 остреотида, опрелвекина, осатерона, оксалиплатина, паклитаксела, памидроновой кислоты, пэгаспаразы, пэгинтерферона альфа-2b, пентозанполисульфата натрия, пентостатина, пицибанила, пирурубицина, поликлонального антитимоцитарного антитела кролика, полиэтиленгликоля интерферона альфа-2а, порфимера натрия, ралоксифена, ралтитрекседа, расбуриказы, рения Re 186 этидроната, ретинамида RII, ритуксимаб, ромуртида, самария (153 Sm) лексидронама, сарграмостима, сизофирана, собузоксана, сонермин, хлорида стронция-89, сурамина, тасонермина, тазаротена, тегафура, темпорпорфина, темозоломида, тенипозид, тетрахлородекаоксида, талидомида, тимальфазина, тиреотропина альфа, топотекана, торомифена, този-

тумомаб-йода 131, трастузумаб, треосульфана, третиноин, трилостана, триметрексата, трипторелина, альфа фактора некроза опухоли, природного, убенимекса, вакцины против рака мочевого пузыря, вакцины Мураяма, вакцины лизата меланомы, валрубидина, вертепорфина, винорелбина, ВИРУЛИЗИНА, зиностати́на стимуламера или золедроновой кислоты; абареликса; АЕ 941 (Aeterna), амбамустина, анти-смыслового олигонуклеотида, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаба, децитабина, дексаминог-лутетимида, диазиквона, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазола, фенретиниде-лаел филграстима SDO1 (Amgen), фулвестранта, галоцитабина, гастрин 17 иммуногена, HLA-B7 ге-но-терапии (Vical), гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, гистамина гидрохлорид, ибритумомаба тиуксетана, иломастата, IM 862 (Cytan), интерлейкина ипроксифена, LDI 200 (Milkhaus), леридистима, линтузумаба, CA 125 MAb (Biomira), рака MAb (Japan Pharmaceutical Development), HER-2 и Fc MAb (Medarex), идиотипического 105AD7 MAb (CRC Technology), идиотипического CEA MAb (Trilex), ЛУМ йод 131 MAb (Techniclone), полиморфного эпителиального муцин-итрия 90 MAb (Antisoma), маримастата, меногарила, митумомаба, мотексафина, гадолиния, MX 6 (Galderma), неларабина, нолатрекседа, Р 30 белка, пегвисоманта, пеметрекседа, порфирамицина, приномастата, RL 0903 (Shire), рубитекана, сатраплатина, фенилацетата натрия, спарфозиевой кислоты, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN)у SU 6668 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдата, талибластина, тромбопоэтина, этилэ-тиопурпурина олова, тирапазамина, противораковой вакцины (Biomira), противомеланомной вакцины (New York University), противомеланомной вакцины (Sloan Kettering Institute), противомеланомной отно-литической вакцины (New York Medical College), вакцина клеточного лизата вирусной меланомы (Royal Newcastle Hospital) или валсподара.

В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительное лекарственное средство может быть выбрано из, но не ограничиваться ими, противоракового алкилирующего или интеркалирующего средства (например, мехлорэтамид, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан и ифосфамид); анти-метаболита (например, метотрексата); антагониста пурина или антагониста пиримидина (например, 6-меркаптопурина, 5-фторурацила, Cytarabine, и гемцитабина); веретенового яда (например, винбластин, инкристина, винорелбин и паклитаксел); подофиллотоксина (например, этопозид, иринотекан, топо-текан); антибиотика (например, доксорубин, блеомицин и митомицин); нитрозомочевина (напри-мер, кармустина, ломустина); неорганического иона (например, цисплатина, карбоплатина, оксалиплати-на или оксиплатина); фермента (например, аспарагиназы); гормона (например, тамоксифен, лейпролида, флутамида и мегестрола); ингибитора mTOR (например, сиролиму (рапамифин), темсиролиму (CC1779), эверолиму (RAD001), AP23573 или других соединений, описанных в патенте США № 7091213); протеасомного ингибитора (такого как Велкейд, другого протеасомного ингибитора см. на-пример, WO 02/096933) или другого ингибитора NF-κB, включая, например, ингибитор IκK); других ин-гибиторов киназ (например, ингибитора Src, BCR/Abl, kdr, flt, aurora-2, гликоген-синтазы-киназы-3 ("GSK-3"), киназы EGF-R (например, иресса, тарцева и т.д.), киназы VEGF-R, киназы PDGF-R и т.д.); антитела, растворимого рецептора или другого антагониста рецептора против рецептора или гормона, вовлеченного в рак (включая рецепторы, такие как EGFR, ErbB2, VEGFR, PDGFR и IGF-R; и средства, такие как герцептин, авастин, эрбитукс и т.д.); и т.д.

Примеры других лекарственных средств, которые упомянуты где-либо в данном документе и вклю-чают среди прочих, зилоприм, алемтузумаб, алтретамин, амифостин, настрозол, антитела против специ-фического мембранного антигена простаты (такие как MLN-591, MLN591RL и MLN2704), триоксид мышьяка, бексаротен, блеомицин, бусульфид, капецитабин, Глиадел Вафер, целекоксид, хлорамбуцил, цисплатин-эпинефриновый гель, клабридин, липосомальный цитарабин, липосомальный даунорубин, даунорубин, дауномицин, дексразоксан, доцетаксел, доксорубин, раствор Эллиота В, эпирубин, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, флударабин, 5-FU, фулвестрант, гемцитабин, гем-тузумаб-озогамицин, гозерелин ацетат, гидроксимочевина, идарубин, идарубин Идамицин, ифосфа-мид, иматиниб мезилат, иринотекан (или другой ингибитор топоизомеразы, включая антитела, такие как MLN576 (XR11576)), летрозол, лейковорин, лейковорин левамизол, липосомальный даунорубин, мел-фалан, L-PAM, месна, метотрексат, метоксалан, митомицин С, митоксантрон, MLN518 или MLN608 (или другие ингибиторы flt-3 рецептора тирозинкиназы, или PDGFR), итоксантрон, паклитаксел, пегадемаза, пентостатин, порфирин натрия, ритуксимаб (РИТУКСАН®), тальк, тамоксифен, темозоломид, тенипо-зид, VM-26, топотекан, торемифен, 2C4 (или другое антитело, которое мешает передаче сигнала, опосре-дованной HER2), третиноин, АТРА, валрубидин, винорелбин, или памидронат, золедронат или другой бисфосфонат.

Иллюстративные примеры биотерапевтических средств включают, но не ограничиваются ими, ин-терфероны, цитокины (например, фактор некроза опухоли, интерферон α, интерферон γ), вакцины, гемо-поэтические факторы роста, моноклональную серотерапию, иммуностимуляторы и/или иммуномодули-рующие средства (например, IL-1, 2, 4, 6 или 12), факторы роста иммунной клетки (например, GM-CSF) и антитела (например, герцептин (трастузумаб), Т-DM1, авастин (бевацизумаб), эрбитукс (цетуксимаб), вектибикс (панитумумаб), ритуксан (ритуксимаб) и бексар (тозитумумаб)).

В некоторых вариантах реализации изобретения химиотерапевтическое средство может быть вы-

брано из ингибиторов HSP90. Ингибитор HSP90 может представлять собой производную гелданамицина, например бензохинон или гидрохинон анзамициновый ингибитор HSP90 (например, IPI-493 и/или IPI-504). Неограничивающие примеры ингибиторов HSP90 включают IPI-493, IPI-504, 17-AAG (также известный как танеспимицин или CNF-1010), BIIБ-021 (CNF-2024), BIIБ-028, AUY-922 (также известный как VER-49009), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, Макбецин (например, макбецин I, макбецин II), CCT-018159, CCT 129397, PU-H71 или PF-04928473 (SNX-2112).

В некоторых вариантах реализации изобретения химиотерапевтическое средство может быть выбрано из ингибиторов PI3K. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PI3K может представлять собой ингибитор дельта- и гамма-изоформ PI3K. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор PI3K может представлять собой ингибитор альфа-изоформ PI3K. В других вариантах реализации изобретения ингибитор PI3K может представлять собой одну или более альфа-, бета-, дельта- и гамма-изоформ PI3K. Иллюстративные примеры ингибиторов PI3K, которые могут совместно применяться, описаны, например, в WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310, и US 2011/0046165. Дополнительные ингибиторы PI3K, которые могут применяться в комбинации, включают, но не ограничиваются ими, AMG-319, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, Sanofi XL147, XL499, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101 (GS-1101), CAL 263, SF1126, PX-886 и двойной ингибитор PI3K (например, Novartis BEZ235).

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предлагается способ применения соединения, предлагаемого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой формы (например, фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, изомеров, пролекарств и изотопно-меченных производных), или фармацевтических композиций, предлагаемых в данном документе, в комбинации с радиационной терапией при ингибировании роста идиобластов или лечении гиперпролиферативного заболевания у пациента. Способы проведения радиационной терапии известны в данной области техники и указанные способы могут быть применены в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения, предлагаемого в данном документе, в указанной комбинированной терапии может быть определено в соответствии с описанием в данном документе.

Радиационная терапия может быть проведена с помощью одного из нескольких способов или комбинации способов, включающих, без ограничения, наружную дистанционную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, имплатную радиацию, стереотаксическую радиохирургию, системную радиационную терапию, радиотерапию и постоянную или временную внутритканевую брахитерапию. Термин "брахитерапия" в контексте данного документа относится к радиационной терапии, доставляемой с помощью пространственно ограниченным радиоактивным материалом, вставленным в тело в или около опухоли или другое место пролиферативной ткани. Термин используется без ограничения, включая радиоактивные изотопы (например, A1-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивные изотопы Lu). Источники радиации, подходящие для применения в качестве "клеточных кондиционеров", предлагаемого в данном документе, включают как твердые тела, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источник радиации может представлять собой радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb 169, Ir-192 в виде твердого источника, I-125 в виде твердого источника, или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучения или другие виды излучения, применяющиеся в лечебных целях. Радиоактивный материал также может представлять собой жидкость, полученную из раствора радионуклида(ов), например раствора I-125 или I-131, или радиоактивная жидкость может быть получена, используя суспензию подходящей жидкости, содержащей мелкие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(ы) может быть введен в гель или радиоактивные микросферы.

Без ограничения какой либо теорией, предлагаемые в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемая форма (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства, и изотопно-меченные производные) или фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут приводить идиобласты в состояние более чувствительное к лечению радиацией с целью убить и/или ингибировать рост таких клеток. Соответственно в данном документе предлагается способ сенсibilизации идиобластов у пациента для лечения радиацией, который включает введение пациенту количества предлагаемого в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемых форм (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные), количество которого эффективно для сенсibilизации идиобластов для лечения радиацией. Количество соединения, использованного в указанном способе, может быть определено в соответствии с средствами, используемыми для установления эффективных количеств таких соединений, описанных в данном документе.

Предлагаемые в данном документе соединения или их фармацевтически приемлемая форма (например, фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, изомеры, пролекарства и изотопно-меченные производные) или фармацевтические композиции, предлагаемые в данном документе, могут быть использованы в комбинации с количеством одного или более веществ, выбранных из средств анти-

ангиогенеза, ингибиторов передачи сигнала и антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Средства антиангиогенеза, такие как MMP-2, ингибиторы (матриксной металлопротеиназы 2), ингибиторы MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназы 11), могут применяться совместно с соединением, предлагаемым в данном документе, и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Средства антиангиогенеза включают, например, рапамицин, темсиролимус (CCI-779), эверолимус (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры пригодных ингибиторов COX-II включают Целебрекс™ (алекоксиб), вальдекоксиб и рофекоксиб. Примеры пригодных ингибиторов матриксных металлопротеиназ описаны в WO 96/33172, WO 96/27583, Европейской патентной заявке № 97304971.1, Европейской патентной заявке № 99308617.2, WO 98/07697, WO98/03516 (опубликованной 29 января 1998 г.), WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO98/30566, Европейском патенте 606046, Европейском патенте 931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO99/29667, международной патентной заявке № PCT/IB98/01113, Европейской патентной заявке № 993022321, заявке на патент Великобритании № 9912961,1, предварительной заявке на патент США № 60/148464, опубликованной патентной заявке США № 5863949, опубликованной патентной заявке США № 5861510 и Европейском патенте 780386, все из которых включены в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторы MMP-2 и MMP-9 представляют собой ингибиторы, которые имеют малую или не имеют активности по отношению к MMP-1. Другие варианты реализации изобретения включают те, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или AMP-9 относительно других матриксных металлопротеиназ (т.е. MAP-I, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-N, MMP-12 и MMP-13). Некоторые неограничивающие примеры ингибиторов MMP представляют собой AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Ингибиторы аутофагии включают, но не ограничиваются ими, хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Плакенил™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазол карбоксамида рибозид (AICAR), оадаиновая кислота, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP, и лекарства, которые повышают уровень cAMP, такие как аденозин, LY204002, N6-меркаптопуридин рибозид и винбластин. Дополнительно, также могут быть использованы антисмысловые или siRNA, которые ингибируют экспрессию белков, включая, но не ограничиваясь, ATG5 (который вовлечен в процесс аутофагии).

Лекарственные средства, которые могут быть введены совместно с соединениями, предложенными в данном документе или их фармацевтически приемлемой формой (например, фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами, изомерами, пролекарствами и изотопно-меченными производными), включают любые подходящие лекарства, пригодные для доставки путем ингаляции, например анальгетики (например, кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин); антиангинальные препараты (например, дилтиазем; противоаллергические средства, например кромогликат, кетотифен или недокромил); антибактериальные лекарственные средства (например, цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды, тетрациклины или пентамидин); антигистаминные средства (например, метапирилен; противовоспалительные средства, например беклометазон, флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолон ацетонид или флутиказон); средства против кашля (например, носкапин; бронхолитические средства, например эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, изотарин, тулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор- $\alpha$ -[[[6-[2-(2-пиридирил)этокси]гексил]амино]метил]бензолметанол]; диуретические средства, (например, амилорид); антихолинергические средства (например, ипратропий, атропин или окситропий); гормоны, (например, кортизон, гидрокортизон или преднизолон); ксантины (например, аминофиллин, холин теофиллинат, лизин теофиллинат или теофиллин) и терапевтические белки и пептиды (например, инсулин или глюкагон). Специалисту в данной области техники будет понятно, что где необходимо лекарственные средства могут быть использованы в форме солей (например, щелочных металлов или солей аминов или кислотно-аддитивных солей) или сложных эфиров (например, содержащих низший алкил сложных эфиров) для оптимизации активности и/или устойчивости лекарственного средства.

Другие иллюстративные примеры лекарственных средств, пригодных для комбинированной терапии, включают, но не ограничиваются ими, описанные выше агенты, радиационную терапию, антагонисты гормонов, гормоны и их рилизинг-факторы, тереоидные и антитереоидные средства, эстрогены и прогестины, андрогены, адренокортикотропный гормон, адренокортикальные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренокортикальных гормонов, инсулин, пероральные гипогликемические агенты и фармакологию эндокринной части поджелудочной железы, агенты, воздействующие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратиреоидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витамина B, аскорбиновые кислоты, жирорастворимые витамины, витамины A, K и E, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; антихолинэстеразные средства; агенты, воздействующие на нервно-мышечный синапс и/или автономные ганглии; катехоламины, симпатомиметические



лекарства и агонисты и антагонисты адренергического рецептора и агонисты и антагонисты 5-гидрокситриптамина (5-НТ, серотонинового) рецептора.

Лекарственные средства могут также включать средства для лечения боли и воспаления, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамиин (серотонин), липиды, полученные путем биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, болеутоляющие-жаропонижающие средства, средства, которые ингибируют синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцибельной циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцибельной циклооксигеназы-2, физиологически активные вещества, паракринные гормоны, соматостатин, гастрин, цитокины, которые опосредуют взаимодействия, включенные в гуморальные и клеточные иммунные реакции, физиологически активные производные липидов, эйкозаноиды,  $\beta$ -адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы натриевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, мембраностабилизирующие средства и ингибиторы лейкотриенов.

Дополнительные лекарственные средства, рассмотренные в данном документе, включают диуретические, вазопрессорные средства, средства, антидиуретические средства, химозин, ангиотензин, средства, пригодные для лечения ишемии миокарда, антигипертензивные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты  $\beta$ -адренергического рецептора, средства для лечения гиперхолестеринемии и средства для лечения дислипидемии.

Другие лекарственные средства, рассматриваемые в данном документе, включают лекарства, применяемые для контроля за внутрижелудочной кислотностью, средства для лечения язвенной болезни, средства для лечения гастроэзофагеального рефлюкса, прокинетики, противорвотные средства, средства, применяемые при синдроме воспаленной толстой кишки, средства, используемые при диарее, средства, применяемые при запоре, средства, применяемые при воспалительном заболевании кишечника, средства, применяемые при билиарных заболеваниях, средства, используемые при заболевании поджелудочной железы. Лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, средства для лечения протозойных инфекций, лекарства, применяемые для лечения малярии, амебиаза, лямблиоза, трихомоноза, трипаномоза и/или лейшманиоза и/или лекарства, применяемые при химиотерапии гельминтоза. Другие лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, антибактериальные средства, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазолхинолоны и средства для инфекций мочеполовой системы, пенициллины, цефалоспорины и другие  $\beta$ -лактамы антибиотиков, средства, содержащие аминогликозиды, ингибиторы синтеза белка, лекарства, применяемые для лечения туберкулеза, комплексного заболевания, вызванного *Mycobacterium avium*, и лепры, противогрибковые средства, противовирусные средства, включающие неретровирусные средства и антиретровирусные средства.

Примеры лекарственных средств на основе моноклональных антител, которые могут быть смешаны с соединением по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, антитела к рецептору тирозинкиназы (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), анти-CD20 антитела (ритуксимаб, тозитумумаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, примененные для иммуномодуляции лекарственные средства, такие как иммуномодуляторы, иммунодепрессивные средства, толерогены и иммуностимуляторы, предлагаются для использования в способах по данному документу. В дополнение предлагаются лекарственные средства, действующие на кровь и кроветворные органы, гемопоэтические средства, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянты, тромболитические и антиагрегантные лекарства. Дополнительные лекарственные средства, которые могут быть смешаны, которые могут быть смешаны с соединением по данному изобретению, могут быть найдены в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 10-е изд., изданном Hardman, Limbird and Gilman или Настольном справочнике врача, оба из которых в полном объеме включены в данное описание посредством ссылки.

Описанные в данном документе соединения могут быть применены в комбинации с другими средствами, предложенными в данном документе, или другими подходящими средствами, в зависимости от патологического состояния, которое лечат. Поэтому в некоторых вариантах реализации изобретения соединения, предложенные в данном документе, будут введены с другими средствами, которые были описаны выше. При применении в комбинированной терапии описанные в данном документе соединения могут быть введены со вторым лекарственным средством одновременно или отдельно. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух агентов в одной готовой лекарственной форме, одновременное введение в отдельных готовых лекарственных формах и отдельное введение. Это означает, что описанное в данном документе соединение и любое из описанных выше средств могут быть приготовлены вместе в виде одной и той же готовой лекарственной формы и введены одновременно. Иначе описанное в данном документе соединение и любой из описанных выше агентов могут быть одновременно введены, при том что оба агента находятся в отдельных препаратах. В альтернативном случае описанное в данном документе соединение может быть введено последовательно за любым из описанных выше средств и/или наоборот. При раздельном введении описанное в данном документе ве-

щество и любое из описанных выше средств могут быть введены с интервалом в несколько минут или интервалом в несколько часов или интервалом в несколько дней.

Введение соединений, предложенных в данном документе, может быть выполнено с помощью способа, который позволяет доставить вещества к месту действия. Эффективное количество соединения, предложенного в данном документе, может быть введено как в единичной дозе, так и многократных дозах с помощью любого из принятых способов введения агентов, имеющих аналогичные применения, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, путем введения в артерию, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, наружно, в виде ингаляции или путем импрегнированного или покрытого оболочкой устройства, такого как стент, например, или вставленный в артерию цилиндрический полимер.

Когда соединение, предложенное в данном документе, вводят в фармацевтической композиции, содержащей один или более агентов, и агент имеет более короткий период полужизни, чем вещества, предложенные в данном документе, формы унифицированной дозы агента и вещества, предложенного в данном документе, могут быть приведены в соответствие.

### Примеры

В изобретении представлены примеры и препараты, предложенные для дополнительной иллюстрации и приведения примеров соединений в соответствии с описанием в данном документе, и методы получения таких соединений. Понятно, что объем данного описания не ограничен никаким образом объемом следующих примеров и препаратов. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Индивидуальные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены методами, известными специалистам в данной области техники.

Химические соединения, описанные в данном документе, могут быть синтезированы согласно одной или более иллюстративных схем в данном документе и/или методами, хорошо известными в данной области техники. Если не указано обратное, описанные в данном документе реакции могут протекать при атмосферном давлении, обычно в пределах диапазона температур от около -10 до около 200°C. Дополнительно, кроме случаев, когда указано иное, время реакций и условия считаются приблизительными, например протекание при значениях около атмосферного давления с температурным диапазоном от около -10 до около 200°C в течение периода, который может представлять собой, например, от около 1 до около 24 ч; если реакции, оставленные в некоторых вариантах реализации изобретения, протекают в течение ночи, то могут в среднем протекать в течение периода около 16 ч.

Термины "растворитель", "органический растворитель" или "инертный растворитель", каждый, означают растворитель, инертный в условиях реакции, описанной при этом, включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("ТГФ"), диметилформамид ("ДМФА"), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан "ДХМ"), диэтиловый эфир, метанол, N-метилпирролидон ("NMP"), пиридин и т.п. Если не указано обратное, для каждого грамма лимитирующего реагента один кубический сантиметр (или мл) растворителя составляет эквивалентный объем.

Выделение и очистка химических веществ и промежуточных соединений, описанных в данном документе, может быть осуществлена, при желании, любым подходящим методом разделения или очистки, таким как, например, фильтрация, экстракция, кристаллизация, колоночная хроматография, тонкослойная хроматография или хроматография на не незакрепленном слое или комбинация данных методов; см., например, Carey et al. *Advanced Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1990 New York: Plenum Press; Mundy et al., *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., 2005 Hoboken, NJ: J. Wiley & Sons. Специальные иллюстрации методов разделения и выделения даны в данном документе в виде ссылок примерами ниже. Тем не менее, другие эквивалентные методы разделения или выделения также могут быть использованы.

При желании, (R)- и (S)-изомеры неограничивающих иллюстративных примеров соединений, если присутствуют, могут быть разделены методами, известными специалистам в данной области техники, например с помощью образования диастереомерных солей или комплексов, которые могут быть разделены, например, путем кристаллизации; путем образования диастереомерных производных, которые могут быть разделены, например, с помощью кристаллизации, газо-жидкостной или жидкостной хроматографии; селективной реакции одного из энантиомеров в энантиомер-специфическом реагенте, например ферментативным окислением или восстановлением, с последующим разделением модифицированных и немодифицированных энантиомеров; или газо-жидкостной или жидкостной хроматографией в хиральном окружении, например, на хиральном носителе, таком как силикагель со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Иначе, конкретный энантиомер может быть синтезирован с помощью ассиметрического синтеза, используя оптически активные реагенты, субстраты, катализаторы или растворители или с помощью ассиметрического превращения одного энантиомера в другой.

Описанные в данном документе соединения могут быть необязательно приведены в контакт с фармацевтически приемлемой кислотой для образования соответствующих кислотно-аддитивных солей. Также описанные в данном документе соединения могут быть необязательно приведены в контакт фар-

мацевтически приемлемым основанием для образования соответствующих основно-аддитивных солей.

В некоторых вариантах реализации изобретения описанные соединения могут, в общем, быть синтезированы путем подходящей комбинации общеизвестных синтетических методов. Пригодные для синтеза указанных соединений методы понятны и доступны специалистам в соответствующей области техники, основаны на рассматриваемом описании. Большинство необязательно замещенных исходных соединений и других участвующих в реакции веществ является коммерчески доступно, например, от компаний Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.) или может быть легко получено специалистами в данной области техники, используя общеупотребимые синтетические методы.

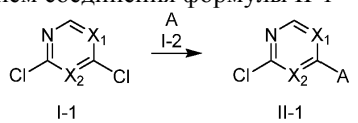
Ниже предложено обсуждение некоторых из различных методов, доступных для использования в получении описанных соединений и не предназначено для ограничения объема реакций или реакционных последовательностей, которые могут быть использованы при получении соединений, предлагаемых в данном документе. Специалисту в данной области техники будет понятно, что стандартные валентности атомов применяются для всех, описанных в данном документе, видам и названных форм соединений, если не указано иное.

Следующие условные сокращения имеют определения, приведенные ниже:

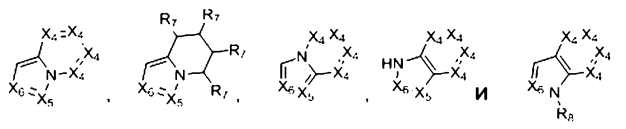
Woc: трет-бутил-карбонат,  
 2-BuOH: 2-бутанол (втор-бутиловый спирт),  
 DABCO: 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан,  
 dba: дибензилиденацетон,  
 ДХЭ: 1,2-дихлорэтан,  
 ДХМ: дихлорметан,  
 DCC: дициклогексилкарбодиимид,  
 Diglyme: диметиловый эфир диэтиленгликоля,  
 DIPEA: диизопропилэтиламин,  
 DMAP: 4-(диметиламино)пиридин,  
 ДМФА: N,N-диметилформамид,  
 ДМСО: диметилсульфоксид,  
 dppe: этилен-бис-(дифенилфосфин),  
 dpfp: 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен,  
 dpfp: 1,3-бис (дифенилфосфино)пропан,  
 EDCI: N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид,  
 EtOAc: этилацетат,  
 EtOH: этанол,  
 Glyme: 1,2-диметоксиэтан,  
 HATU: 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиный 3-оксид гексафторфосфат,  
 HBTU: N,N,N',N'-тетраметил-О-(1Н-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат,  
 HMDS: гексаметилдисилазан,  
 HOBt: 1-гидроксибензотриазола гидрат,  
 ИПС: изопропанол,  
 MeCN: ацетонитрил,  
 MeOH: метанол,  
 2-MeТГФ: 2-метилтетрагидрофуран,  
 MsCl: метансульфонилхлорид,  
 ЯМР: ядерный магнитный резонанс,  
 PPh<sub>3</sub>: трифенилфосфин,  
 PTSA: p-толуолсульфоновой кислоты моногидрат,  
 TBTU: N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил)уроний тетрафторборат,  
 ТФК: трифторуксусная кислота,  
 ТГФ: тетрагидрофуран,  
 ТЗР: пропилфосфоновый ангидрид,  
 XantPhos: 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

#### Общие методы синтеза

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I-1 может быть объединено с соединением формулы I-2 с образованием соединения формулы II-1



где А выбран из



$X_1$  выбран из N и  $CR_1$ ;

$X_2$  выбран из N и  $CR_2$ ;

каждый  $X_4$  независимо выбран из N и  $CR_7$ ;

$X_5$  выбран из N и  $CR_8$ ;

$X_6$  выбран из N и  $CR_9$ ;

$R_1$  выбран из H, ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкоксикарбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, карбоксила, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , гидроксид, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфиноксида, меркапто, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонила, сульфонила, сульфонамидила, сульфоксила, сульфоната, мочевины, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

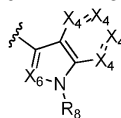
каждый  $R_7$  независимо выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, амидо, amino, карбонила, сложного эфира, галогена, CN и  $NO_2$ , каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и при том что любые две смежные группы  $R_7$  атомов углерода могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильного, гетероциклического, арильного или гетероарильного кольца, каждое из которых замещено 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_8$  выбран из H, ацила, алкила, амидо, amino, карбамата, карбонила и мочевины, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

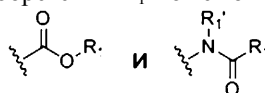
$R_9$  выбран из H, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, amino, амидо, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и

каждый  $R_{12}$  независимо выбран из ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкоксикарбонила, амидо, amino, карбоната, карбамата, карбонила, сложного эфира, галогена, CN,  $NO_2$ , гидроксид, фосфата, фосфоната, фосфината, фосфиноксида, тио, алкилтио, арилтио, тиокарбонила, сульфонила, сульфонамидила, сульфоксила, сульфоната мочевины, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  $CR_1$  и  $X_2$  может представлять собой N. В одном варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N и  $R_1$  может быть выбран из амидо и сложного эфира. В другом варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N и  $R_1$  может быть выбран из H, алкила, сложного эфира, галогена, CN и гетероарила. В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может быть выбран из



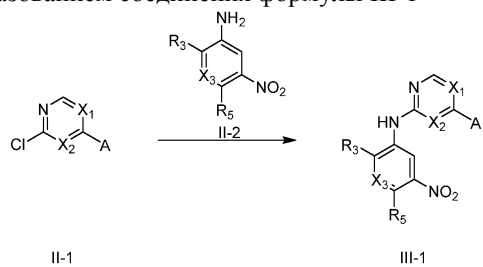
Соединения формул I-1 и I-2 могут быть соединены, используя катализируемый металлами процесс, такой как, но не ограничивающийся им, в Price и Nachtsheim (Price Organic Reactions, 2011:1-82; Nachtsheim Beilstein J. Org. Chem. 2010; 6:1-24). Неограничивающие примеры металлических катализаторов включают  $AlCl_3$  и  $FeCl_3$ . В одном варианте реализации изобретения металлический катализатор может представлять собой  $AlCl_3$ . Соотношение эквивалентов металлического катализатора к соединению формулы I-1 может находиться в пределах около 0,75 до около 2,50, таких как от около 0,75 до около 1,30, таких как от около 0,90 до около 1,30, таких как от около 1,50 до около 2,50, таких как от около 1,75 до около 2,25, и дополнительно таких как от около 1,05 до около 1,15. Число эквивалентов соединения формулы I-2 относительно соединения формулы I-1 может находиться в пределах около 0,75 до около 3,0, таких как от около 1,5 до около 3,0, таких как от около 1,5 до около 2,5, таких как от около 0,75 до около 1,50, таких как от около 0,75 до около 1,25 и дополнительно таких как от около 1,75 до около 2,25.

Время реакций может находиться в пределах около 1 до около 5 ч, таких как от около 2 до около 5 ч и дополнительно таких как от около 2 до около 4 ч для превращения соединений формул I-1 и I-2 в соединение формулы II-1. Температуры реакций могут находиться в пределах от около 40 до около  $120^\circ C$ , таких как от около 60 до около  $100^\circ C$ , таких как от около 50 до около  $60^\circ C$  и дополнительно таких как от около 70 до около  $90^\circ C$ . Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ТГФ, ДХЭ, глим, диоксан и диглим. В некоторых вариантах реализации изобретения ДХЭ может представлять собой растворитель. В других вариантах реализации изобретения глим представляет собой растворитель.

Стадия b). Образование III-1 из II-1 и II-2.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы II-1 может быть объединено с со-

единением формулы II-2 с образованием соединения формулы III-1



где для соединений формул II-1, II-2 и III-1  $X_3$  выбран из N и  $CR_4$ ;

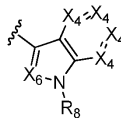
$R_3$  и  $R_4$ , каждый независимо, выбраны из H, алкила, алкокси, галогена, CN и  $NO_2$ , каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_4$  и  $R_5$  атомов углерода могут быть взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием циклоалкильной, гетероциклической, арильной или гетероарильной групп, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

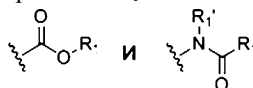
$R_5$  выбран из H, алкила, алкенила, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $-OR_{11}$  и  $-SR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ , тогда  $R_{10}$  и  $R_{11}$  могут быть взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, или с образованием гетероциклической или гетероарильной группы, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и

переменные A,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  приведены выше в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  $CR_1$  и  $X_2$  может представлять собой N. В одном варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N,  $R_1$  может быть выбран из амидо и сложного эфира и  $R_3$  может представлять собой алкокси. В другом варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N,  $R_3$  может представлять собой алкокси и  $R_1$  может быть выбран из H, алкила, сложного эфира, галогена, CN и гетероарила. В другом варианте реализации изобретения  $R_5$  может быть выбран из галогена и  $-NR_{10}R_{11}$ . В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может быть выбран из



Соединения формул II-1 и II-2 могут быть соединены, используя Pd-катализируемый способ, такой как, но не ограниченный им, описанный у Hartwig (Hartwig et al. J. Am. Chem. Soc. 2006; 128:3584-3591). Неограничивающие примеры Pd-катализаторов включают  $Pd(OAc)_2$  и XantPhos,  $Pd_2dba_3$  и XantPhos и  $PdCl_2(dppf)$ . В одном варианте реализации изобретения Pd-катализатор представляет собой  $Pd(OAc)_2$  и XantPhos. Соотношение эквивалентов Pd-катализатора относительно соединения формулы II-1 может находиться в пределах от около 0,05 до около 0,30, таких как от около 0,10 до около 0,25 и дополнительно таких как от около 0,20 до около 0,30. Подходящие основания для этого способа включают, но не ограничиваются ими,  $Cs_2CO_3$ ,  $NaOtBu$ ,  $LiHMDS$ ,  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ ,  $NaOMe$  и  $KOH$ . В одном варианте реализации изобретения основание представляет собой  $Cs_2CO_3$ . Соотношение эквивалентов основания относительно соединения формулы II-1 может находиться в пределах от около 1,0 до около 1,5, таких как от около 1,1 до около 1,3 и дополнительно таких как от около 1,15 до около 1,25. Соотношение эквивалентов соединения формулы II-2 и соединения формулы II-1 может находиться в пределах от около 1,0 до около 1,5, таких как от около 1,2 до около 1,4 и дополнительно таких как от около 1,25 до около 1,35.

Неограничивающие иллюстративные примеры растворителей для данного способа включают ДМФА, толуол, диоксан и ДМЭ. В одном варианте реализации изобретения растворитель представляет собой ДМФА. Время реакций может находиться в пределах от около 1 до около 24 ч, таких как от около 8 до около 20 ч и дополнительно таких как от около 14 до около 18 ч с получением соединения формулы III-1. Температуры реакций могут находиться в пределах от около 50 до около  $150^\circ C$ , таких как от около  $75^\circ C$  до около  $125^\circ C$  и дополнительно таких как от около 90 до около  $110^\circ C$ .

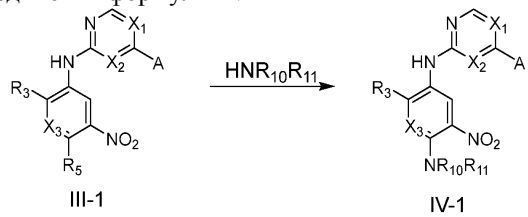
В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формул II-1 и II-2 могут быть объединены, используя кислотно-катализируемый способ. Неограничивающие примеры кислотных катализаторов включают PTSA, TFC и HCl. В одном варианте реализации изобретения кислотный катализатор представляет собой PTSA. Неограничивающие примеры растворителей для данного способа включают диоксан, ТГФ и втор-бутанол. В одном варианте реализации изобретения растворитель представляет собой диоксан. В другом варианте реализации изобретения растворитель представляет собой втор-бутанол. Соотношение эквивалентов соединения формулы II-2 к соединению формулы II-1 может находиться в

пределах от около 1,0 до около 3,0, таких как от около 1,5 до около 2,5 и дополнительно таких как от около 1,75 до около 2,25. Соотношение эквивалентов кислоты относительно основания формулы II-1 может находиться в пределах от около 2,0 до около 4,0, таких как от около 2,5 до около 3,5 и дополнительно таких как от около 2,75 до около 3,25. Температуры реакций для данного способа могут находиться в пределах от около 50 до около 150°C, таких как от около 75 до около 125°C и дополнительно таких как от около 90 до около 110°C. Время реакций может находиться в пределах от около 1 до около 24 ч, таких как от около 8 до около 20 ч и дополнительно таких как около 14 до около 18 ч с получением соединением формулы III-1.

Дополнительно соединения формулы II-1 и II-2 могут быть объединены, используя способ катализа основанием. Неограничивающие примеры оснований включают карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия и фосфат калия. В одном варианте реализации изобретения основание представляет собой карбонат калия. Неограничивающий перечень растворителей включает MeCN, ДМФА, диоксан и ТГФ. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель представляет собой MeCN. Соотношение эквивалентов соединения формулы II-1 и соединения формулы II-2 может находиться в пределах от около 0,75 до около 1,25, таких как от около 0,90 до около 1,10 и дополнительно таких как от около 0,95 до около 1,05. В одном варианте реализации изобретения соотношение эквивалентов соединения формулы II-1 и соединения формулы II-2 равно от около 0,95 до около 1,05. Соотношение эквивалентов основания и соединения формулы II-1 или II-2 может находиться в пределах от около 5 до около 1,5, таких как от около 5 до около 2, таких как от около 3,5 до около 2, таких как от около 3,5 до около 2,5 и дополнительно таких как от около 3,25 до около 2,75. В некоторых вариантах реализации изобретения соотношение эквивалентов основания и соединения формулы II-1 или II-2 может находиться в пределах от около 3,25 до около 2,75. Температуры реакции для данного способа могут находиться в пределах от около 50 до около 150°C, таких как от около 75 до около 125°C, таких как от около 75 до около 85°C и дополнительно таких как от около 90 до около 110°C. Время реакции может находиться в пределах от около 1 до около 24 ч, таких как от около 8 до около 20 ч и дополнительно таких как от около 14 до около 18 ч с получением соединения формулы III-1.

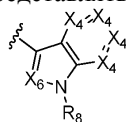
Стадия с1). Образование IV-1 из III-1 и  $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$ .

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы III-1 может быть объединено с  $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$  с образованием соединения формулы IV-1

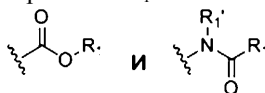


где для соединения формулы III-1  $\text{R}_5$  представляет собой галоген и для соединений формулы III-1 и IV-1 переменные A,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $\text{X}_4$ ,  $\text{X}_5$ ,  $\text{X}_6$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{11}$  и  $\text{R}_{12}$  описаны выше в данном документе.

В одном варианте реализации изобретения  $\text{X}_1$  может представлять собой  $\text{CR}_1$ ,  $\text{X}_2$  может представлять собой N,  $\text{R}_3$  может представлять собой алкокси. В другом варианте реализации изобретения  $\text{X}_2$  может представлять собой N,  $\text{R}_3$  может представлять собой алкокси и  $\text{X}_4$  может представлять собой  $\text{CR}_4$ , где  $\text{R}_4$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения  $\text{R}_{10}$  представляет собой алкил и  $\text{R}_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $\text{R}_{12}$ , и  $\text{R}_{12}$  представляет собой амина. В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения  $\text{X}_1$  может быть выбран из



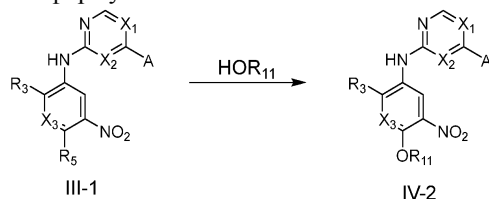
Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как, но не ограниченного ими,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaOH}$  и  $\text{KOH}$ . В одном варианте реализации изобретения  $\text{K}_2\text{CO}_3$  представляет собой основание. Соотношение эквивалентов основания относительно соединения формулы III-1 может находиться в пределах от около 1 до около 4, таких как от около 2 до около 4 и дополнительно таких как от около 3 до около 4. В некоторых вариантах реализации изобретения соотношение эквивалентов основания относительно соединения формулы III-1 может быть равно от около 3,5 до около 4.

Соотношение эквивалентов  $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$  относительно соединения формулы III-1 может находиться в

пределах от около 1 до около 4, таких как от около 1,5 до около 3,5, таких как от около 2 до около 3 и дополнительно таких как от около 2,5 до около 2,75. В одном варианте реализации изобретения соотношение эквивалентов  $\text{HNR}_{10}\text{R}_{11}$  относительно соединения формулы III-1 может быть равно от около 2,5 до около 2,75. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ТГФ, 2-МетГФ, MeCN, ДМФА и втор-бутанол. В одном варианте реализации изобретения растворитель представляет собой MeCN. В другом варианте реализации изобретения растворитель представляет собой ДМФА. Время реакции может находиться в пределах от около 1 до около 24 ч, таких как от около 2 до около 12 ч и дополнительно таких как от около 4 до около 8 ч. В одном варианте реализации изобретения время реакции равно от около 1 до около 3 ч. Температуры реакции могут находиться в пределах от около 50 до около 120°C, таких как от около 60 до около 80°C, таких как от около 80 до около 120°C и дополнительно таких как от около 95 до около 105°C.

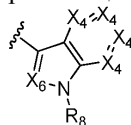
Стадия С2). Образование IV-2 из III-1 и  $\text{HOR}_{11}$ .

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы III-1 может быть объединено с  $\text{HOR}_{11}$  с образованием соединения формулы IV-2

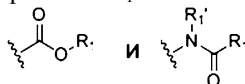


где для соединения формулы III-1  $\text{R}_5$  представляет собой галоген и для соединений формулы III-1 и IV-2 переменные A,  $\text{X}_1$ ,  $\text{X}_2$ ,  $\text{X}_3$ ,  $\text{X}_4$ ,  $\text{X}_5$ ,  $\text{X}_6$ ,  $\text{X}_7$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{11}$  и  $\text{R}_{12}$  описаны выше в данном документе.

В одном варианте реализации изобретения  $\text{X}_1$  может представлять собой  $\text{CR}_1$  и  $\text{X}_2$  может представлять собой N. В другом варианте реализации изобретения  $\text{X}_2$  может представлять собой N,  $\text{R}_3$  может представлять собой алкокси и  $\text{X}_3$  может представлять собой  $\text{CR}_4$ , где  $\text{R}_4$  представляет собой H. В другом варианте реализации изобретения  $\text{R}_{11}$  может представлять собой алкил, замещенный одним  $\text{R}_{12}$ , и  $\text{R}_{12}$  представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения  $\text{X}_1$  может быть выбран из



Реакция может быть проведена в присутствии основания, такого как, но не ограниченного ими, NaH, KN и LiH. В одном варианте реализации изобретения основание представляет собой NaH. Соотношение эквивалентов основания относительно соединения формулы III-1 может находиться в пределах от около 1 до около 4, таких как от около 2 до около 4 и дополнительно таких как от около 3 до около 4. В некоторых вариантах реализации изобретения соотношение числа эквивалентов основания относительно соединения формул III-1 равно от около 2,75 до около 3,25.

Соотношение эквивалентов  $\text{HOR}_{11}$  относительно соединения формулы III-1 может находиться в пределах от около 1 до около 2, таких как от около 1,2 до около 1,8 и дополнительно таких как от около 1,5 до около 1,75. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ТГФ, 2-МетГФ, ДМФА и диоксан. В одном варианте реализации изобретения растворитель представляет собой ТГФ. В другом варианте реализации изобретения растворитель представляет собой ДМФА. В одном варианте реализации изобретения основание и  $\text{HOR}_{11}$  сначала могут быть смешаны и перемешаны при около 20 до около 25°C в течение от около 10 до около 15 мин. Затем соединение прибавляют к формуле III-1. Когда прибавление завершено, время реакции может находиться в пределах от около 1 до около 24 ч, таких как от около 2 до около 20 ч, таких как от около 12 до около 18 ч и дополнительно таких как от около 8 до около 20 ч. Температуры реакции могут находиться в пределах от около 30 до около 80°C, таких как от около 40 до около 60°C и дополнительно таких как от около 45 до около 55°C.

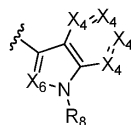
Стадия d). Образование V-1 из III-1, IV-1 или IV-2.

В одном варианте реализации изобретения соединение любой из формул III-1, IV-1 или IV-2 может быть превращено в соединение формулы V-1

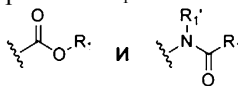


где для соединения любой из формул III-1, IV-1, IV-2 и V-1 переменные A, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> находятся в соответствии с определениями выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения X<sub>1</sub> может представлять собой CR<sub>1</sub>, где R<sub>1</sub> представляет собой амидо или сложный эфир. В одном варианте реализации изобретения X<sub>2</sub> может представлять собой N и R<sub>5</sub> может быть выбран из -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> и -OR<sub>11</sub>. В другом варианте реализации изобретения X<sub>2</sub> может представлять собой N, R<sub>3</sub> может представлять собой алкокси и X<sub>3</sub> может представлять собой CR<sub>4</sub>, где R<sub>4</sub> представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения X<sub>1</sub> может быть выбран из



В одном варианте реализации изобретения превращение соединения любой из формул III-1, IV-1 или IV-2 в соединение формулы V-1 может произойти путем гидрирования нитрогруппы с получением аминогруппы соединения формулы V-1. В присутствии H<sub>2</sub> подходящие катализаторы гидрирования включают, но не ограничиваются ими, Ni Ренея, Pd(OH)<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub> и Pd/C. В одном варианте реализации изобретения Pd/C представляет собой катализатор гидрирования. Загрузка катализатора гидрирования может быть выбрана из около 2% Pd/C, около 4% Pd/C, около 6% Pd/C, около 8% Pd/C, около 15% Pd/C и около 20% Pd/C. В одном варианте реализации изобретения загрузка катализатора гидрирования равна около 10% Pd/C. Соотношение эквивалентов катализатора гидрирования к соединению формул III-1, IV-1 или IV-2 может быть равно от около 0,01 до около 0,25 так же, как от около 0,05 до около 0,15 и дополнительно так же, как от около 0,05 до около 0,20. В одном варианте реализации изобретения соотношение катализатора гидрирования к соединению формул III-1, IV-1 или IV-2 равно около 0,075 до около 0,125. В другом варианте реализации изобретения соотношение катализатора гидрирования к соединению формул III-1, IV-1 или IV-2 может быть равно около 0,125 до около 0,175.

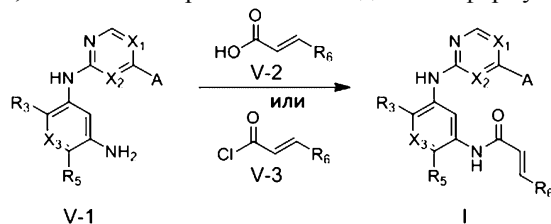
В другом варианте реализации изобретения превращение соединения формулы III-1, IV-1 или IV-2 в соединение формулы V-1 может произойти путем восстановления нитрогруппы с получением аминогруппы V-1, используя окисляемый металл и источник протонов. Примеры окисляемых металлов включают, но не ограничиваются ими, железо, хлорид олова, цинк и никель Ренея. Неограничивающие примеры источников протонов включают соляную кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и хлорид аммония. В одном варианте реализации изобретения окисляемый металл представляет собой цинк. В другом варианте реализации изобретения хлорид аммония представляет собой источник протонов. Иллюстративные примеры комбинаций могут включать железо и соляную кислоту, хлорид олова и соляную кислоту, цинк, хлорид аммония и никель Ренея и муравьиную кислоту. Соотношение эквивалентов соединения формул III-1, IV-1 или IV-2 к металлическому цинку может находиться в пределах от около 1/4 до около 1/10, таких как от около 1/4 до около 1/8, таких как от около 1/6 до около 1/10, и дополнительно таких как от около 1/5 до около 1/7. Соотношение эквивалентов соединения формул III-1, IV-1 или IV-2 к хлориду аммония может находиться в пределах от около 1/6 до около 1/18, таких как от около 1/6 до около 1/10, таких как от около 1/8 до около 1/18, таких как от около 1/10 до около 1/18, таких как от около 1/8 до около 1/16 и дополнительно таких как от около 1/8 до около 1/12.

Время реакции может находиться в пределах от около 10 мин до около 24 ч, таких как от около 30 мин до около 4 ч, таких как от около 30 мин до около 2 ч, таких как от около 2 до около 20 ч, таких как от около 15 мин до около 4 ч, таких как от около 15 мин до около 2 ч, таких как от около 15 мин до около 1 ч и дополнительно таких как от около 15 до около 45 мин. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ацетон, MeOH, ТГФ, EtOH, ДМФА и EtOAc. Подходящие смеси растворителей включают, но не ограничиваются ими, ацетон/вода, MeOH/вода, ТГФ/вода, EtOH/вода, ДМФА/вода и EtOAc/вода. В некоторых вариантах реализации изобретения смесь растворителей может быть выбрана из ацетон/вода и MeOH/вода. В одном варианте реализации изобретения смесь растворителей представляет собой ацетон/вода. Температуры реакции могут находиться в пределах от около 15 до около 50°C, таких как от около 15 до около 40°C, таких как от около 15 до около 35°C, таких как от около 15 до около 30°C, таких как от около 20 до около 30°C и дополнительно таких как от около 20 до около 25°C.



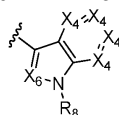
Стадия е). Образование I из V-1 и V-2 или V-3.

В одном варианте реализации изобретения соединение формулы V-1 может быть объединено с соединением как формулы V-2, так и V-3 с образованием соединения формулы I

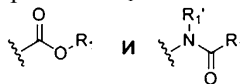


где для соединения любой из формул V-2, V-3 или I  $R_6$  может быть выбран из H, ацила, алкила, amino, галогена, CN, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила и гетероарила, каждый из которых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и для соединения любой из формул V-1, V-2, V-3 и I переменные A,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  находятся в соответствии с определениями выше.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  $CR_1$ , где  $R_1$  представляет собой амидо или сложный эфир. В одном варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N и  $R_5$  может быть выбран из  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ . В другом варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N,  $R_3$  может представлять собой алкокси и  $X_3$  может представлять собой  $CR_4$ , где  $R_4$  представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения  $R_6$  может представлять собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может быть выбран из



В одном варианте реализации изобретения соединения формул V-1 и V-2 могут быть смешаны, используя связующий реагент и основания для образования соединения формулы I. Примеры связующих реагентов включают, но не ограничиваются ими, DCC, EDCI, NATU, HBTU, TBTU и T3P. В одном варианте реализации изобретения связующий реагент представляет собой EDCI. Соотношение эквивалентов связующего реагента к соединению формулы V-1 может находиться в пределах от около 1,75 до около 2,25, таких как от около 1,75 до около 2,0, таких как от около 1,90 до около 2,25 и дополнительно таких как от около 1,95 до около 2,05. Неограничивающие примеры оснований включают пиперидин, триэтиламин, диизопропиламин и диизопропилэтиламин. В одном варианте реализации изобретения основание представляет собой триэтиламин. Соотношение основания к соединению формулы V-1 может находиться в пределах от около 0,75 до около 3,5, таких как от около 1 до около 3, таких как от около 1,5 до около 2,5 и дополнительно таких как от около 1,75 до около 2,25. В одном варианте реализации изобретения соотношение основания к соединению формулы V-1 равно около 1,75 до около 2,25.

Катализатор конденсации может быть необязательно прибавлен. В одном варианте реализации изобретения катализатор конденсации прибавляют к комбинации. В другом варианте реализации катализатор конденсации не прибавляют к комбинации. Подходящие катализаторы конденсации включают, но не ограничиваются ими, пиридин, N-метилимидазол, имидазол, DABCO, 4-(диметиламино)пиридин и 4-(пиррилидино)пиридин. Неограничивающий пример подходящего катализатора конденсации представляет собой 4-(диметиламино)пиридин.

Соотношение эквивалентов катализатора конденсации к соединению формулы V-1 может находиться в пределах от около 0,01 до около 0,25, таких как от около 0,01 до около 0,20, таких как от около 0,05 до около 0,15 и дополнительно таких как от около 0,05 до около 0,10. В одном варианте реализации изобретения соотношение катализатора конденсации к соединению формулы V-1 находится в пределах от около 0,05 до около 0,10. Соотношение эквивалентов соединения формулы V-2 к соединению формулы V-1 может находиться в пределах от около 1,75 до около 2,25, таких как от около 1,75 до около 2,0, таких как от около 1,90 до около 2,25 и дополнительно таких как от около 1,95 до около 2,05. В одном варианте реализации изобретения соотношение эквивалентов соединения формулы V-2 к соединению формулы V-1 находится в пределах от около 1,95 до около 2,05.

Время реакции может находиться в пределах от около 15 мин до около 24 ч, такого как от около 15 мин до около 2 ч, такого как от около 6 до около 8 ч, такого как от около 8 до около 16 ч и дополнительно такого как от около 16 до около 24 ч. Температуры реакций могут находиться в пределах от около 15 до около 50°C, таких как от около 15 до около 40°C, таких как от около 15 до около 35°C, таких как от около 15 до около 30°C, таких как от около 20 до около 30°C и дополнительно таких как от около 20 до около 25°C. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ДХМ, ДМФА, ТГФ, ди-

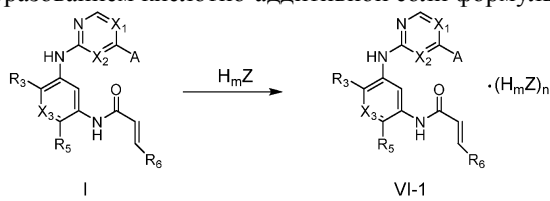
этиловый эфир, MeCN, и EtOAc. В некоторых вариантах реализации изобретения ДХМ представляет собой растворитель. В других вариантах реализации изобретения ДМФА представляет собой растворитель.

В другом варианте реализации изобретения соединение формулы V-1 может быть смешано с соединением формулы V-3 с образованием соединения формулы I. Соединения формул V-1 и V-3 могут быть смешаны в присутствии основания. Неограничивающие примеры основания включают диизопропиламин, триэтиламин, пиперидин и диизопропилэтиламин. В некоторых вариантах реализации изобретения основание представляет собой триэтиламин. Соотношение эквивалентов соединения формулы V-3 к соединению формулы V-1 может находиться в пределах от 0,75 до около 1,25, таких как от около 0,75 до около 1,0, таких как от около 0,90 до около 1,25 и дополнительно таких как от около 0,95 до около 1,05. В некоторых вариантах реализации изобретения соотношение соединения формулы V-3 к соединению формулы V-1 равно от около 0,95 до около 1,05.

Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ДМФА, ДХМ, ТГФ, MeCN, пиперидин, диэтиловый эфир и EtOAc. В одном варианте реализации изобретения растворитель представляет собой ДХМ. В другом варианте реализации изобретения растворитель представляет собой ДМФА. Время реакции может находиться в пределах от около -10 до около 25°C, таких как от -10 до около 10°C, таких как от около -5 до около 25°C, таких как от около -5 до около 10°C, таких как от около 20 до около 25°C, и дополнительно таких как от около -5 до около 5°C. В некоторых вариантах реализации изобретения комбинация включает прибавление соединения формулы V-3 к соединению V-1. В некоторых вариантах реализации изобретения температура реакции может быть равна около -5 до около 5°C до тех пор, пока не будет завершено прибавление соединения формулы V-3, и далее температуру реакции приводят к около 20 до около 25°C. Время реакции может находиться в пределах от около 15 мин до около 24 ч, такого как от около 15 мин до около 2 ч, такого как от около 30 мин до около 1 ч, такого как от около 6 до около 8 ч, такого как от около 8 до около 16 ч и дополнительно такого как от около 16 до около 24 ч.

Стадия f). Образование VI-1 из I и  $H_mZ$ .

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может быть объединено с кислотой формулы  $H_mZ$  с образованием кислотно-аддитивной соли формулы VI-1



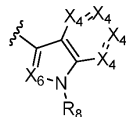
где для соединения любой из формул I и VI-1 переменные A,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$ ,  $X_6$ ,  $X_7$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  и  $R_{12}$  описаны выше в данном документе;

Z представляет собой анионную форму кислоты Бренстеда-Лоури;

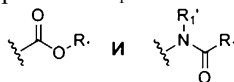
m равен 1, 2 или 3 и

n равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $X_1$  может представлять собой  $CR_1$ , где  $R_1$  представляет собой амидо или сложный эфир. В одном варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N и  $R_5$  может быть выбран из  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ . В другом варианте реализации изобретения  $X_2$  может представлять собой N,  $R_3$  может представлять собой алкокси и  $X_3$  может представлять собой  $CR_4$ , где  $R_4$  представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения  $R_6$  может представлять собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения A может представлять собой



В других вариантах реализации изобретения  $X_1$  может быть выбран из



В контексте данного документа "кислота Бренстеда-Лоури" представляет собой соединение, способное выступать донором одного или более протонов для акцепторного основания. "Анионная форма" кислоты Бренстеда-Лоури представляет собой частично или полностью депротонированное сопряженное основание любой взятой кислоты Бренстеда-Лоури. Например, соединения формулы I содержат один или более атомов азота, которые могут служить в качестве основания для акцептирования протонов от кислоты Бренстеда-Лоури. Переменная "n" служит для обозначения ряда соединений формулы I: стехиометрии кислот. Кислоты Бренстеда-Лоури сами по себе содержат один или более донорных кислотных протонов, которые обозначаются переменной "m". Значения для кислот  $(H_mZ)_n$  включают, но не ограничиваются следующими:

$Z$  представляет собой  $Cl^-$  и  $m$  равен 1;  
 $Z$  представляет собой  $Br^-$  и  $m$  равен 1;  
 $Z$  представляет собой  $MeSO_2^-$  и  $m$  равен 1;  
 $Z$  представляет собой  $PhSO_2^-$  и  $m$  равен 1;  
 $Z$  представляет собой 4-метилфенилметилфенил  $SO_2^-$  и  $m$  равен 1;  
 $Z$  представляет собой  $-OC(O)-C(O)O-$  и  $m$  равен 2;  
 $Z$  представляет собой  $-OC(O)-CH_2-C(O)O-$  и  $m$  равен 2;  
 $Z$  представляет собой  и  $m$  равен 3;  
 $Z$  представляет собой  $SO_4^{3-}$  и  $m$  равен 3 и  
 $Z$  представляет собой  $PO_4^{3-}$  и  $m$  равен 3.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $Z$  представляет собой  $Cl^-$ ,  $m$  равен 1 и  $n$  равен 1 или 2. В других вариантах реализации изобретения  $Z$  представляет собой  $Cl^-$ ,  $m$  равен 1 и  $n$  равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения  $Z$  представляет собой  $MeSO_2^-$ ,  $m$  равен 1 и  $n$  равен 1 или 2.

В других вариантах реализации изобретения  $Z$  представляет собой   $m$  равен 1 и  $n$  равен 1 или 2.

Неограничивающие примеры кислот " $H_mZ$ " описаны Berge et al. в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19, такие как адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфовая кислота, бензойная кислота, серная кислота, борная кислота, камфорная кислота, камфорсульфовая кислота, лимонная кислота, циклопентанпропионовая кислота, глюконовая кислота, додецилсерная кислота, этансульфовая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюкогептановая кислота, глицерофосфорная кислота, глюконовая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, йодистоводородная кислота, 2-гидроксиэтансульфовая кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, додецилсульфовая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, метансульфовая кислота, 2-нафталинсульфовая кислота, никотиновая кислота, азотная кислота, олеиновая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота, пектиновая кислота, пероксимонсерная кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пикриновая кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоцианатная кислота, п-толуолсульфовая кислота, ундекановая кислота, валерьяновая кислота и т.п. В одном варианте реализации изобретения неограничивающие примеры кислот " $H_mZ$ ", где  $m$  равен 1, включают соляную кислоту, метансульфовую кислоту, бромистоводородную кислоту, бензолсульфовую кислоту, толуолсульфовую кислоту и т.п. В дополнительном варианте реализации изобретения неограничивающие примеры кислот " $H_mZ$ ", где  $m$  может быть равен целому числу, большему чем 1, включают щавелевую кислоту ( $m$  равен 2), фосфорную кислоту ( $m$  равен 3), лимонную кислоту ( $m$  равен 3), малоновую кислоту ( $m$  равен 2), серную кислоту ( $m$  равен 2) и т.п. Неограничивающие примеры кислотно-аддитивных солей формулы V-1 включают адипинатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, безилатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формитные, фумаратные, глюкогептанатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валерианатные соли и т.п.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I может быть сначала растворено или суспендировано в растворителе. В некоторых вариантах реализации изобретения растворитель может представлять собой спирт, такой как, но не ограничивающийся им, MeOH, EtOH, ИПС или 2-BuOH. В других вариантах реализации изобретения растворитель может представлять собой неспиртовой растворитель, такой как, но не ограничивающийся им, ДХМ, EtOAc, ТГФ, диэтиловый эфир, ацетон, гептан или ацетонитрил. В дополнительном варианте реализации изобретения растворитель может представлять собой смесь двух или более любых из вышеперечисленных растворителей.

После прибавления соединения формулы I к системе растворителей смесь может быть нагрета до температуры от около 30 до около 100°C, такой как от около 30 до около 75°C, такой как от около 50 до около 100°C, такой как от около 35 до около 55°C, такой как от около 45 до около 55°C, такой как от около 50 до около 75°C и дополнительно такой как от около 60 до 85°C. Последовательно может быть прибавлена  $H_mZ$ , чистая или в виде смеси в растворителе, и полученную смесь могут перемешивать от около 1 до около 5 ч, так же как от около 1 до около 3 ч и также дополнительно от около 1 до около 2 ч. Соотношение  $H_mZ$  к соединению формулы I может находиться в диапазоне от около 0,75 до около 3,5, так же как от около 1 до около 3, так же как от около 1 до около 2, так же как от около 1 до около 1,5, так же как от около 1 до около 1,25, так же как от около 1 до около 1,15, и также дополнительно как от около 0,95 до около 1,05. Смесь может быть охлаждена до температуры от около -10°C до около комн. темп., такой как от около 0°C до около комн. темп., такой как от около 0 до около 10°C и дополнительно такой

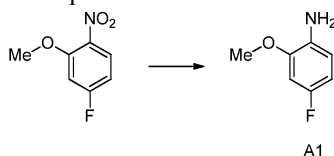
как от около 15°C до около комн. темп. В одном варианте реализации изобретения смесь может быть охлаждена до около комн. темп. Неограничивающим примером могла бы быть исходная температура соединения формулы I в любом выбранном растворителе при около 55°C, прибавление  $H_mZ$  в растворитель, перемешивание около 1,5 ч и охлаждение до около комн. темп.

Неограничивающие примеры методов, вызывающих кристаллизацию, включают охлаждение, прибавление антирастворителя, затирания кристаллизационного сосуда инструментом, прибавление одного или более зародышей кристаллов или любую комбинацию этих методов. В одном варианте реализации изобретения смесь может быть охлаждена для того, чтобы вызвать кристаллизацию. В другом варианте реализации изобретения антирастворитель может быть прибавлен для того, чтобы вызвать кристаллизацию. В дополнительном варианте реализации изобретения кристаллизация может быть вызвана путем охлаждения и прибавления антирастворителя. Неограничивающие примеры антирастворителей включают гептан, гексан, пентан и дибутиловый эфир. В одном варианте реализации изобретения гептан может быть прибавлен. После кристаллизации смесь может быть отфильтрована для того, чтобы выделить соединение формулы VI-1. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы VI-1 выделено путем декантации материнского раствора, выпаривания летучих растворителей в смеси, центрифугирования жидкости-твердого тела и использования твердофазной кристаллизационной основы для того, чтобы вызвать кристаллизацию с последующим удалением основы. Стехиометрия  $n$  полученной кислотно-аддитивной соли может быть определена, используя любой один из множества аналитических методов, известных специалисту в данной области техники, таких как, но не ограничивающихся ими, масс-спектрометрический анализ, элементный анализ и ЯМР-спектроскопия.

#### Иллюстративные примеры последовательностей для получения соединения формулы I

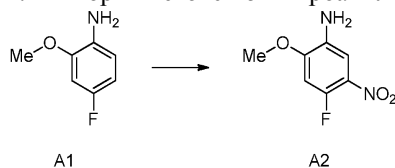
В одном неограничивающем варианте реализации изобретения соединения формулы I может быть образовано, используя следующую последовательность стадий общих методов, описанных выше: стадия а), стадия b), стадия c1), стадия d) и затем стадия e). В другом неограничивающем варианте реализации изобретения соединения формулы I может быть образовано, используя следующую последовательность стадий общих методов, описанных выше: стадия а), стадия b), стадия c2), стадия d) и затем стадия e). В дополнительном неограничивающем варианте реализации изобретения соединения формулы I может быть образовано, используя следующую последовательность стадий общих методов, описанных выше: стадия а), стадия b), стадия d) и затем стадия e).

Промежуточное соединение A1. 4-Фтор-2-метоксианилин



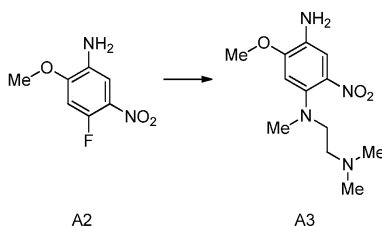
К раствору 4-фтор-2-метокси-1-нитробензола (100 г, 0,584 моль) в MeOH (1,5 л) прибавили 10%-Pd/C (10 г). Смесь перемешивали в атмосфере аргона при комн. темп. в течение ночи. Последовательно смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-фтор-2-метоксианилина (A1) в виде коричневого масла.

Промежуточное соединение A2. 4-Фтор-2-метокси-5-нитроанилин



К концентрированному раствору серной кислоты (800 мл) прибавили 4-фтор-2-метоксианилин (A3) (79,4 г, 0,562 моль) при -10°C, затем прибавляли нитрат гуанидина (68,7 г, 0,562 моль) на протяжении 1 ч. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Последовательно смесь обработали бикарбонатом натрия до достижения pH 7. Затем смесь отфильтровали и фильтрат экстрагировали ДХМ (5 л×2). Отделенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (A2) в виде коричневого твердого вещества.

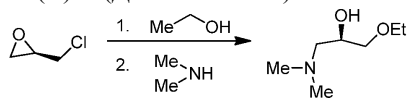
Промежуточное соединение A3. N1-(2-(Диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-2-нитробензол-1,4-диамин



4-Фтор-2-метокси-5-нитроанилин (A4) (2 г, 10,8 ммоль) смешали с N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-

диамином (1,2 г, 11,8 ммоль) и карбонатом калия (3,0 г, 21,6 ммоль) в MeCN (20 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-2-нитробензол-1,4-диамина (A3) в виде красного масла.

Промежуточное соединение A4. (R)-1-(Диметиламино)-3-этоксипропан-2-ол



A4

Стадия 1. К раствору (R)-(2-хлорметил)оксирана (5 г, 54,1 ммоль) и тетра-н-бутиламмоний бромида (870 мг, 5 мол.%) в EtOH (3,5 мл) прибавили гидроксид натрия (2,4 г) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Последовательно смесь отфильтровали, промыли ДХМ и концентрировали фильтрат в вакууме.

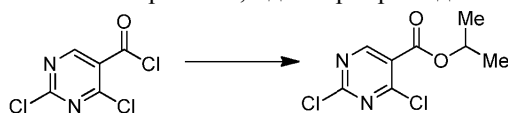
Стадия 2. Полученный остаток перемешивали с раствором диметиламина в ТГФ (30 мл, 2,0 М) при комн. темп. в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением (R)-1-(диметиламино)-3-этоксипропан-2-ола в виде бесцветной жидкости.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 3, были синтезированы способом, аналогичным стадии 2 для промежуточного соединения A4.

Таблица 3

| Промежуточное соединение | Эпоксид | Амид |
|--------------------------|---------|------|
| <b>A</b>                 |         |      |
|                          |         |      |
| <b>A5</b>                |         |      |
|                          |         |      |
| <b>A6</b>                |         |      |

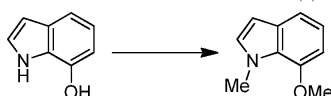
Промежуточное соединение A7. Изопропил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат



A7

Раствор 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонилхлорида (2,00 г, 9,45 ммоль) в ТГФ (4,7 мл) охладили до -78°C до прибавления ИПС (0,80 мл). Смесь нагрели до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали в вакууме и очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10% EtOAc/гептан) с получением изопропил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (A7) в виде бесцветного масла.

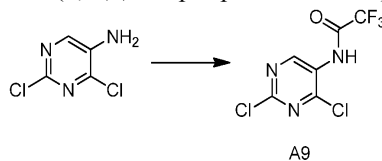
Промежуточное соединение A8. 7-Метокси-1-метил-1H-индол



A8

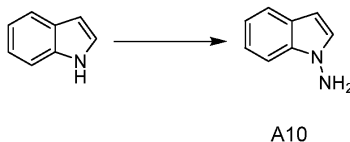
К раствору 7-гидрокси-1H-индола (1,00 г, 7,5 ммоль) в ДМФА (25 мл) прибавили карбонат калия (5,19 г, 37,6 ммоль) с последующим прибавлением йодметана (1,40 мл, 22,5 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охладили до 0°C и прибавили гидрид натрия (0,90 г, 22,5 ммоль). Смесь нагрели до комн. темп. и перемешивали в течение 10 мин до прибавления дополнительной порции йодметана (1,40 мл, 22,5 ммоль). Полученную смесь нагрели до 60°C и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. После охлаждения смесь охладили до комн. темп. и разбавили водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Фазы разделили и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промыли водой (2×50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-метокси-1-метил-1H-индола (A8).

Промежуточное соединение A9. N-(2,4-Дихлорпиримидин-5-ил)-2,2,2-трифторацетамид



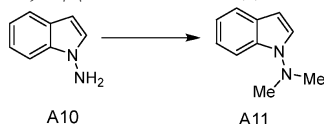
Раствор 5-амино-2,4-дихлорпиримидина (2,00 г, 12,2 ммоль) в ДХМ (41 мл) обработали трифторуксусным ангидридом (1,87 мл, 13,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в гептане, фильтровали, сушили на воздухе с получением N-(2,4-дихлорпиримидин-5-ил)-2,2,2-трифторацетамида (A9).

Промежуточное соединение A10. 1Н-Индол-1-амин



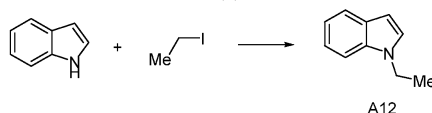
К раствору индола (5,7 г, 49 ммоль) в ДМФА (100 мл) прибавили гидрид натрия (1,6 г, 60% дисперсия в минеральном масле) при комн. темп. и перемешивали смесь в течение 1 ч при комн. темп. Последовательно к смеси прибавили раствор хлорамина в диэтиловом эфире (320 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. К полученной смеси прибавили водный тиосульфат натрия с последующим прибавлением воды (100 мл). Смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→50% EtOAc/гептан) с получением 1Н-индол-1-амина (A10) в виде коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение A11. N,N-Диметил-1Н-индол-1-амин



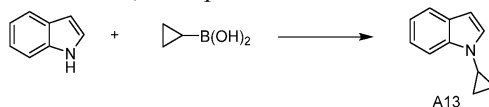
К раствору 1Н-индол-1-амина (A10) (2,64 г, 20 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавили йодметан (2,0 мл) и карбонат калия (4,0 г), и перемешивали полученную смесь при комн. темп. в течение 2 дней. Последовательно смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→50% EtOAc/гептан) с получением N,N-диметил-1Н-индол-1-амина (A11) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Промежуточное соединение A12. 1-Этил-1Н-индол



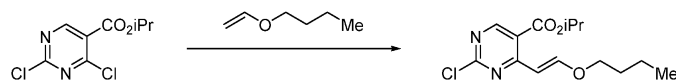
К смеси индола (1,17 г, 10 ммоль) в ДМФА (10 мл) прибавили гидрид натрия (480 мг, 12 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) и перемешивали смесь при комн. темп. в течение 30 мин до прибавления йодэтана (0,96 мл, 12 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи до разбавления водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл) и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20% EtOAc/ДХМ) с получением 1-этил-1Н-индола (A12).

Промежуточное соединение A13. 1-Циклопропил-1Н-индол



К смеси индола (585 мг, 5,0 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (860 мг, 10 ммоль) и карбоната натрия (1,06 г, 10 ммоль) в ДХЭ (20 мл) прибавили суспензию 2,2'-бипиридина (781 мг, 5,0 ммоль) и ацетата меди(II) (908 мг, 5,0 ммоль) в ДХЭ (15 мл) и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→25% EtOAc/гептан) с получением 1-циклопропил-1Н-индола (A13) в виде желтого масла.

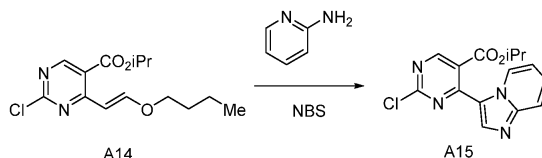
Промежуточное соединение A14. Изопропил-(Е)-4-(2-бутоксивинил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат



A14

Смесь изопропил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (50 мг, 0,21 ммоль), 1-(винилокси)бутана (63 мг, 0,63 ммоль), ацетата палладия(II) (4 мг, 0,015 ммоль) и ТЕА (0,032 мл) в ПЭГ-400 (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения смесь разбавили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10% EtOAc/гептан) с получением изопропил-(Е)-4-(2-бутоксивинил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (A14).

Промежуточное соединение A15. Изопропил-2-хлор-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат

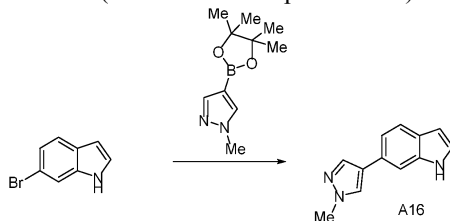


A14

A15

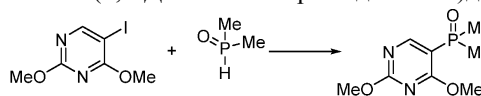
К смеси изопропил-(Е)-4-(2-бутоксивинил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (A14) (100 мг, 0,37 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) прибавили NBS (66 мг, 0,37 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч до прибавления пиридин-2-амина (35 мг, 0,37 ммоль). Затем смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→25% EtOAc/ДХМ) с получением изопропил-2-хлор-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (A15) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение A16. 6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол



Смесь 6-бром-1Н-индола (300 мг, 1,53 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (478 мг, 2,3 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (92 мг, 0,08 ммоль) и карбоната калия (2,3 г, 1,7 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→50% EtOAc/гептан) с получением 6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индола (A16) в виде желтого твердого вещества.

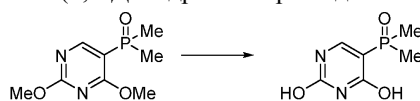
Промежуточное соединение A17. (2,4-Диметокси-5-ил)диметилфосфиноксид



A17

Смесь 5-йод-2,4-диметоксипиримидина (2,26 г, 10 ммоль), диметилфосфиноксида (1,17 г, 15 ммоль), ацетата палладия (0,67 г, 1,0 ммоль), XPhos (1,16 г, 2,0 ммоль) и карбоната цезия (4,9 г, 15 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (15% MeOH/ДХМ) с получением (2,4-диметокси-5-ил)диметилфосфиноксида в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение A18. (2,4-Дигидроксипиримидин-5-ил)диметилфосфиноксид



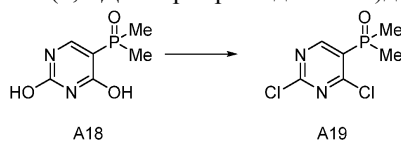
A17

A18

К раствору (2,4-диметокси-5-ил)диметилфосфиноксида (A17) (140 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (6 мл) при комн. темп. прибавили TMSI (0,19 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Последовательно к смеси прибавили MeOH (0,4 мл) и полученную смесь очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (20% MeOH/ДХМ) с получением (2,4-дигидроксипиримидин-5-ил)диметилфосфиноксида (A18) в виде белого твердого вещества.

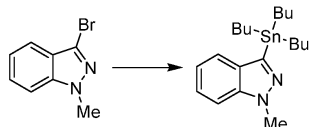
ил)диметилфосфиноксида (A18) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение A19. (2,4-Дихлорпиримидин-5-ил)диметилфосфиноксида



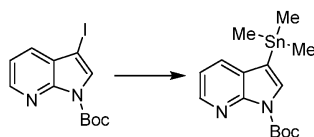
Смесь (2,4-дигидроксипиримидин-5-ил)диметилфосфиноксида (A18) (0,6 г, 3,19 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (5 мл) перемешивали при 140°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь вылили на лед и прибавили водный бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали ДХМ и концентрировали объединенные органические фазы в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10% MeOH/ДХМ) с получением (2,4-дихлорпиримидин-5-ил)диметилфосфиноксида (A18) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение A20. 1-Метил-3-(трибутилстаннил)-1Н-индазол



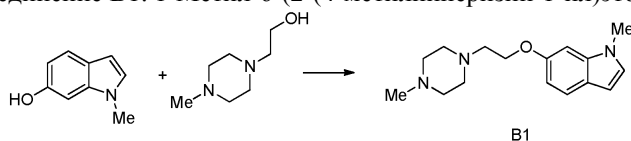
К смеси 3-бром-1-метил-1Н-индазола (1,00 г, 4,74 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,55 г, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (47 мл) прибавили гексабутилолово (4,78 мл, 9,48 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения прибавили водный фторид калия (1 М, 25 мл), смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин и затем фильтровали через слой целита до промывания EtOAc. Фильтрат промыли водой (2×25 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали EtOAc (50 мл) и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10% EtOAc/гептан) с получением 1-метил-3-(трибутилстаннил)-1Н-индазола (A20) в виде прозрачной бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение A21. трет-Бутил-3-(триметилстаннил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-3-йод-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (250 мг, 0,73 ммоль) в ТГФ (2,1 мл) охладили до -78°C до прибавления хлорида триметилолова (724 мг, 3,63 ммоль), с последующим прибавлением n-BuLi (2,5 М в гексанах, 0,87 мл, 2,18 ммоль). Смесь нагрели до комн. темп. и перемешивали в течение 6 ч. Последовательно прибавили MeOH и концентрировали полученную смесь в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-3-(триметилстаннил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (A21) в виде прозрачного бесцветного масла.

Промежуточное соединение B1. 1-Метил-6-(2-(4-метилпиперизин-1-ил)этокси)-1Н-индол

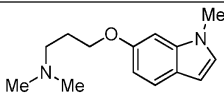
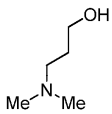
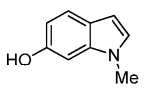
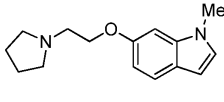
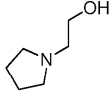
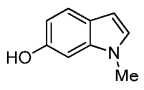
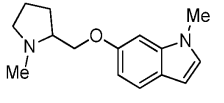
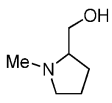
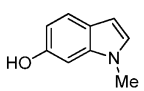
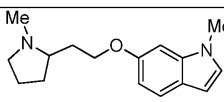
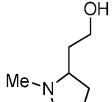
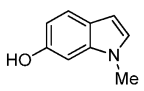
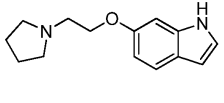
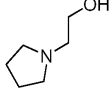
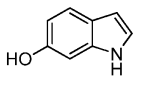


К раствору 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанола (1,926 г, 13,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C прибавили метансульфонилхлорид (0,54 мл, 13,38 ммоль) и затем перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. К раствору 1-метил-1Н-индол-6-ола (390 мг, 2,67 ммоль) в ДМФА (4 мл) прибавили гидрид натрия (192 мг, 8,0 ммоль) при 0°C и перемешивали 30 мин, и затем прибавили вышеупомянутый раствор в ТГФ при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и последовательно концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением 1-метил-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-1Н-индола (B1).

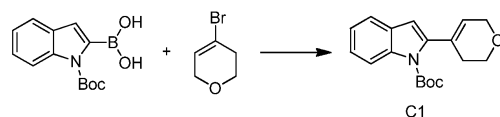
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 4, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения B1.



Таблица 4

| Промежуточное соединение<br>В                                                             | Спирт                                                                               | Гидроксииндол                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>B2   |    |    |
| <br>B3   |    |    |
| <br>B4   |    |    |
| <br>B5   |   |   |
| <br>B6 |  |  |

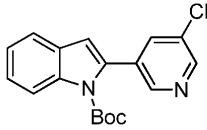
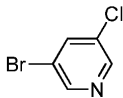
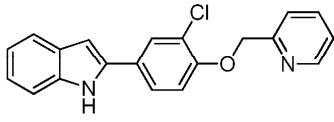
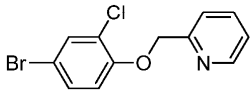
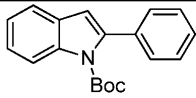
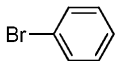
Промежуточное соединение C1. трет-Бутил-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



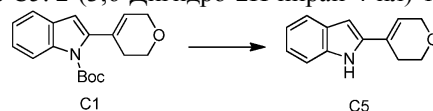
Из колбы, загруженной N-бос-2-индолбороновой кислотой (3,00 г, 11,5 ммоль), 4-бром-3,6-дигидро-2Н-пираном (2,44 г, 14,5 ммоль) и тетраис(трифенилфосфин)палладием(0) (1,33 г, 1,15 ммоль), откачали воздух и продули ее трижды азотом, затем прибавили 1,4-диоксан (38 мл) с последующим прибавлением раствора карбоната натрия (2 М, 17,3 мл, 34,6 ммоль). Через смесь барботировали азот, затем перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавили EtOAc (50 мл) и водой (100 мл). Фазы разделили и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (C1) в виде желтого масла.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 5, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения C1.

Таблица 5

| Промежуточное соединение С                                                              | Бромид                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>C2 |   |
| <br>C3 |  |
| <br>C4 |   |

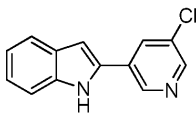
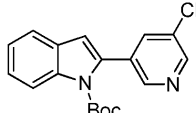
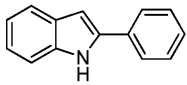
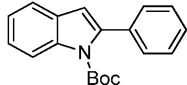
Промежуточное соединение C5. 2-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол



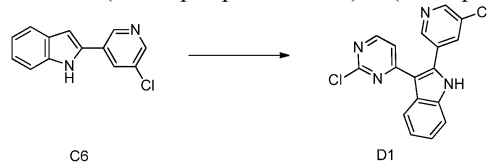
Раствор трет-бутил-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (2,84 г, 9,5 ммоль) в ДХМ (32 мл) охладили до 0°C и затем обработали чистой ТФК (36,3 мл, 474 ммоль). Затем смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Последовательно охладили смесь до 0°C и прибавили водный раствор гидроксида натрия (4 N) до достижения смесью pH большего чем 10. Смесью дополнительно разбавили ДХМ. Фазы разделили и экстрагировали водную фазу ДХМ (3×50 мл). Затем промыли объединенные органические фазы насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (75 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→30% EtOAc/гептан) с получением 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индола (C5) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

Следующие соединения, проиллюстрированные в табл. 6, были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения C5.

Таблица 6

| Промежуточное соединение С                                                                | Индол                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>C6 | <br>C2 |
| <br>C7 | <br>C4 |

Промежуточное соединение D1. 2-(5-Хлорпиридин-3-ил)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1Н-индол

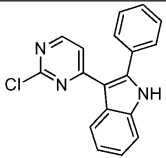
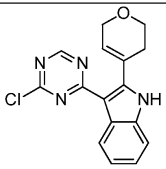
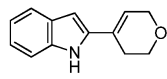
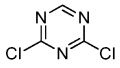
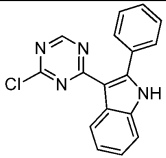
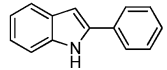
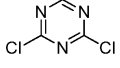
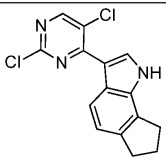
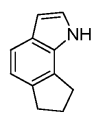
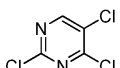
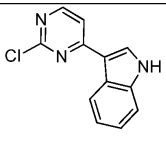
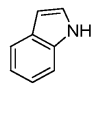
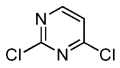
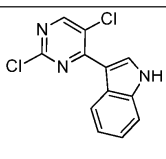
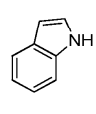
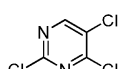
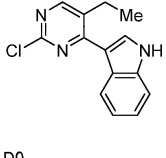
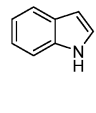
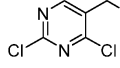


Раствор 2-(5-хлорпиридин-3-ил)-1Н-индола (С6) (1,8 г, 7,78 ммоль) в безводном ДХЭ (15 мл) охладили до 0°С и прибавили по каплям метилмагнийбромид (4 мл, 2 М в ТГФ). Смесь перемешивали при 0°С в течение 10 мин до прибавления 2,6-дихлорпиримидина (1,74 г, 11,66 ммоль) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 14 ч. После охлаждения до комн. темп. к смеси прибавили MeOH (10 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток разбавили ДХМ и водой. Отделили органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем полученный очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→50% EtOAc/гептан) с получением 2-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1Н-индола (D1) в виде желтого твердого вещества.

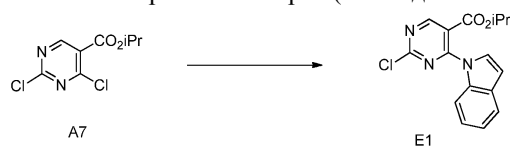
Следующие соединения, проиллюстрированные в табл. 7, были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения D1.

Таблица 7

| Промежуточное<br>соединение D | Индол     | Пиримидин/триазин |
|-------------------------------|-----------|-------------------|
| <p>D2</p>                     | <p>C3</p> |                   |
|                               | <p>C7</p> |                   |

|                                                                                           |                                                                                         |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>D3   |                                                                                         |                                                                                      |
| <br>D4   | <br>C5 |    |
| <br>D5   | <br>C7 |    |
| <br>D6  |       |   |
| <br>D7 |      |  |
|                                                                                           |                                                                                         |                                                                                      |
| <br>D8 |      |  |
| <br>D9 |      |  |

Промежуточное соединение E1. Изопропил-2-хлор-4-(1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат



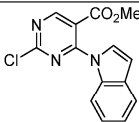
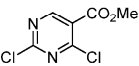
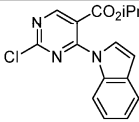
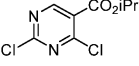
Индол (120 мг, 1 ммоль) растворили в ДМФА (3 мл) и смесь обработали гидридом натрия (45 мг, 1,1 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C в течение 15 мин. К смеси прибавили изопропил-2,4-

дихлорпиримидин-5-карбоксилат (A7) (220 мг, 1,1 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комн. темп. в течение 16 ч. Последовательно прибавили воду, концентрировали смесь в вакууме. Полученный остаток растворили в EtOAc и воде. Отделили органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

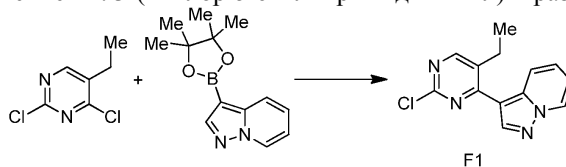
Полученный остаток затем очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10% EtOAc/гептан) с получением метил-2-хлор-4-(1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Следующие соединения, проиллюстрированные в табл. 8, были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения E1.

Таблица 8

| Промежуточное<br>соединение E                                                           | Пиримидин                                                                               | Индол                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>E2 | <br>A7 |  |
| <br>E3 | <br>A7 |  |

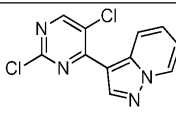
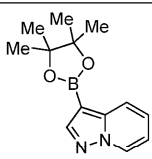
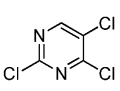
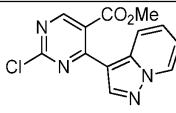
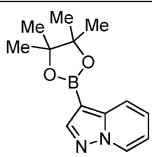
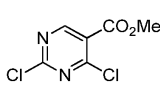
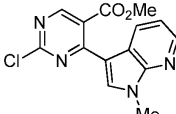
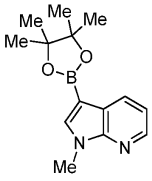
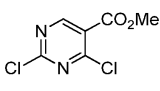
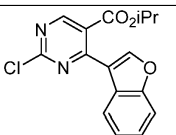
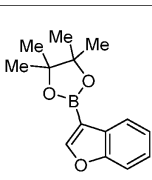
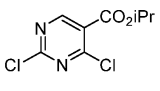
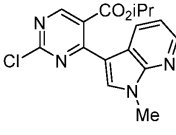
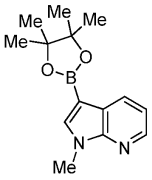
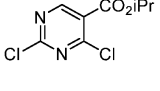
Промежуточное соединение F1. 3-(2-Хлор-5-этилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин



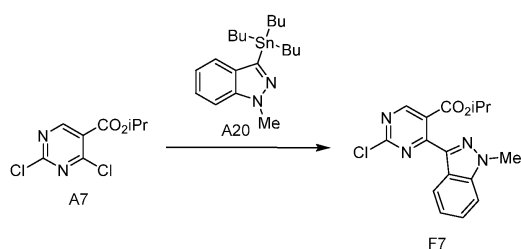
К раствору 5-этил-2,4-дихлорпиримидина (160 мг, 0,90 ммоль), пинакольного эфира пиразоло[1,5-а]пиридин-3-илбороновой кислоты (287 мг, 1,17 ммоль) прибавили [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (40 мг, 0,054 ммоль) в ДМФА (9,0 мл) с последующим прибавлением водного раствора карбоната натрия (2,0 мл, 4,0 ммоль). Затем смесь нагрели до 100°C и перемешивали в течение 14 ч. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме, разбавили полученный остаток 20 об.% MeOH в EtOAc (5 мл) и отфильтровали через слой целита с разбавлением дополнительной порцией 20 об.% MeOH в EtOAc (20 мл). Затем фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→5% MeOH/ДХМ) с получением 3-(2-хлор-5-этилпиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (F1) в виде белого твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 9, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения F1.

Таблица 9

| Промежуточное соединение F                                                                | Реагент бора                                                                        | Пиримидин                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>F2   |    |          |
| <br>F3   |    |          |
| <br>F4   |    |          |
| <br>F5  |   | <br>A7  |
| <br>F6 |  | <br>A7 |

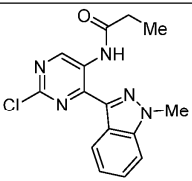
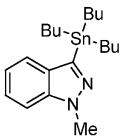
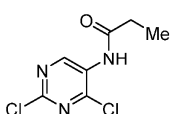
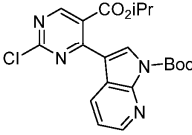
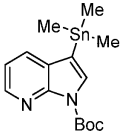
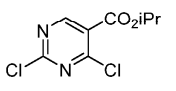
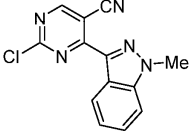
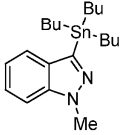
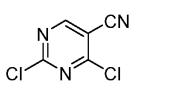
Промежуточное соединение F7. Изопропил-2-хлор-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат



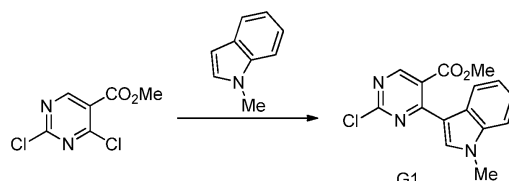
К смеси изопропил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (A7) (0,31 г, 1,32 ммоль) и 1-метил-3-(трибутилстанил)-1H-индазола (A20) (0,67 г, 1,59 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) прибавили трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,60 г, 0,66 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20% EtOAc/гептан) с получением изопропил-2-хлор-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (F7) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 10, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения F7.

Таблица 10

| Промежуточное<br>соединение F                                                            | Реагент олова                                                                            | Пиримидин                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>F8  | <br>A20 |        |
| <br>F9  | <br>A21 | <br>A7 |
| <br>F10 | <br>A20 |        |

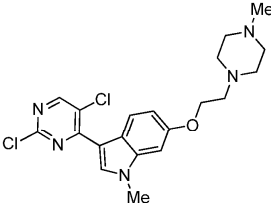
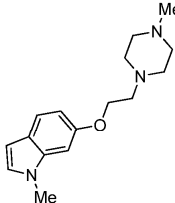
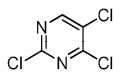
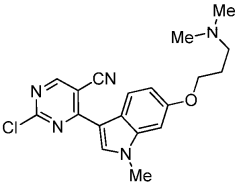
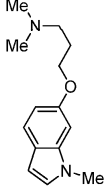
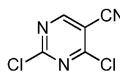
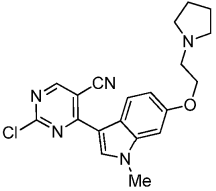
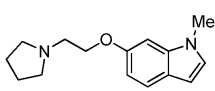
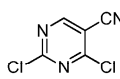
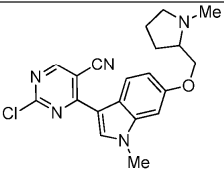
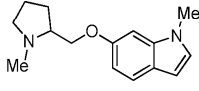
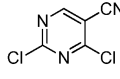
Промежуточное соединение G1. Метил-2-хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат



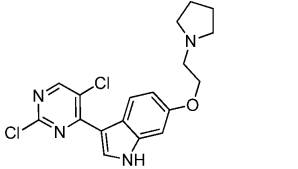
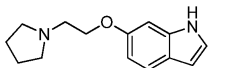
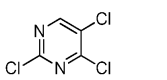
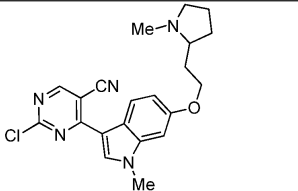
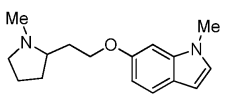
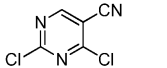
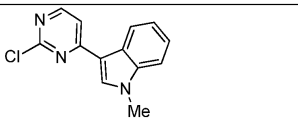
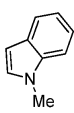
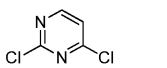
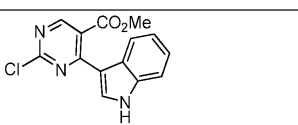
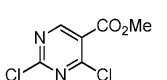
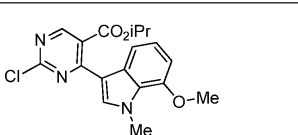
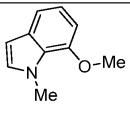
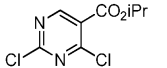
Раствор метил-2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (2,07 г, 10 ммоль) в ДХЭ (15 мл) охладил до 0°C до прибавления хлорида алюминия (2,7 г, 20 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 15 мин до прибавления 1-метилиндола (1,32 г, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 1,5 ч, затем охладил до 0°C. Прибавили MeOH (5 мл) и воду (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавили дополнительную порцию воды (20 мл) и разделили фазы. Экстрагировали водную фазу ДХМ (4×30 мл) и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20% EtOAc/ДХМ) с получением метил 2-хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (G1) в виде желтого твердого вещества.

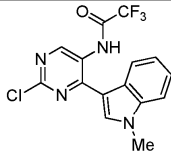
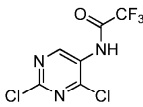
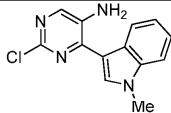
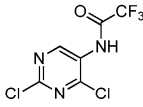
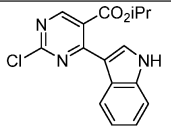
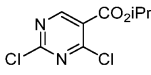
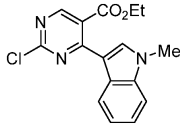
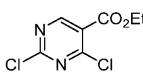
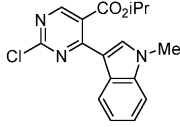
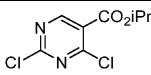
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 11, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения G1.

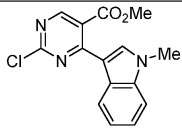
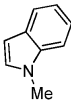
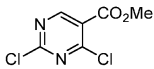
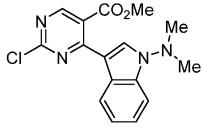
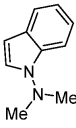
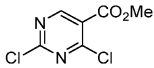
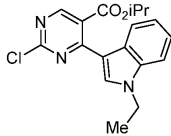
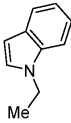
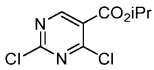
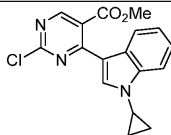
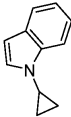
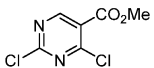
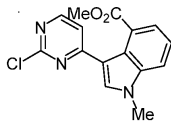
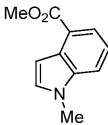
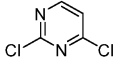
Таблица 11

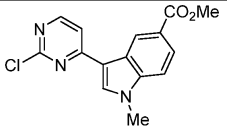
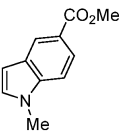
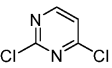
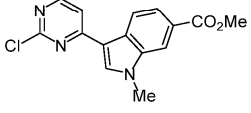
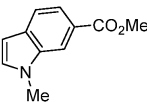
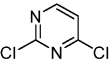
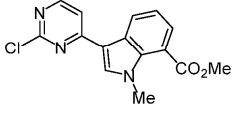
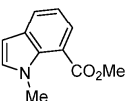
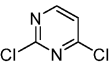
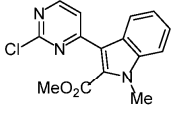
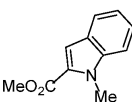
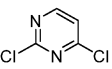
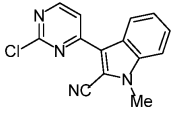
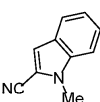
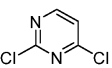
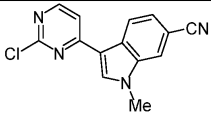
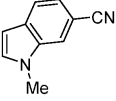
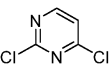
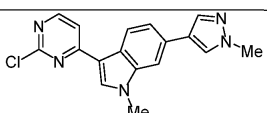
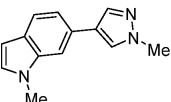
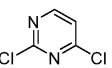
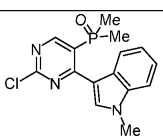
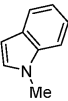
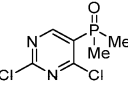
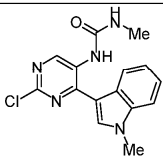
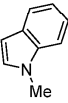
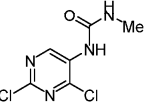
| Промежуточное соединение G                                                                    | Индол                                                                                         | Пиримидин                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>G2</p>   |  <p>B1</p>   |    |
|  <p>G3</p>   |  <p>B2</p>   |    |
|  <p>G4</p>  |  <p>B3</p>   |    |
|  <p>G5</p> |  <p>B4</p> |  |



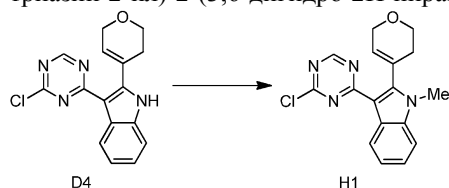
|                                                                                              |                                                                                               |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>G6</p>  |  <p>B6</p>   |    |
|  <p>G7</p>  |  <p>B5</p>   |    |
|  <p>G8</p>  |              |    |
|  <p>G9</p> |             |   |
|           |  <p>A8</p> |  |

|                                                                                            |                                                                                     |                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| G10                                                                                        |                                                                                     |                                                                                            |
| <br>G11   |    | <br>A9   |
| <br>G12   |    | <br>A9   |
| <br>G13   |    | <br>A7   |
| <br>G14  |   |         |
| <br>G14 |  | <br>A7 |

|                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| G15                                                                                 |                                                                                     |                                                                                      |
|    |    |    |
| G16                                                                                 |                                                                                     |                                                                                      |
|    |    |    |
| G17                                                                                 | A11                                                                                 |                                                                                      |
|    |    |    |
| G18                                                                                 | A12                                                                                 | A7                                                                                   |
|   |    |    |
| G19                                                                                 | A13                                                                                 |                                                                                      |
|  |  |  |
| G20                                                                                 |                                                                                     |                                                                                      |

|                                                                                            |                                                                                           |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>G21   | <br>     | <br>      |
| <br>G22   | <br>     | <br>      |
| <br>G23   | <br>     | <br>      |
| <br>G24   | <br>     | <br>      |
| <br>G25  | <br>    | <br>    |
| <br>G26 | <br>   | <br>    |
| <br>G27 | <br>H9 | <br>    |
| <br>G28 | <br>   | <br>A19 |
| <br>G29 | <br>   | <br>    |

Пример Н1. 3-(4-Хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индол

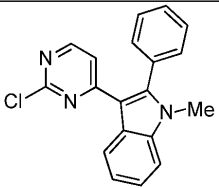
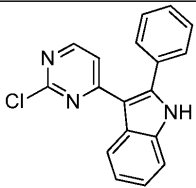
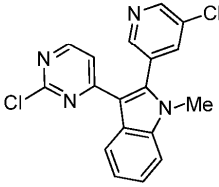
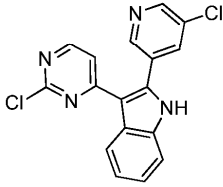
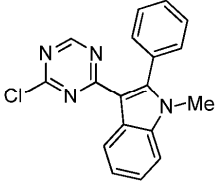
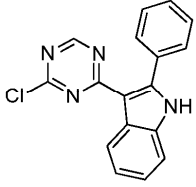
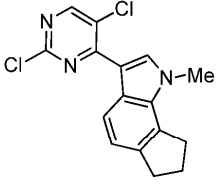
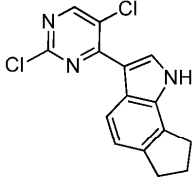
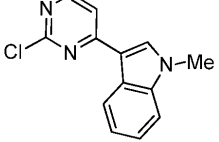
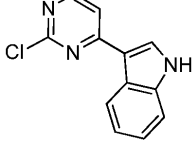


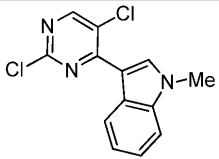
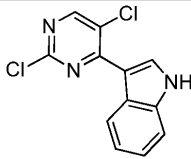
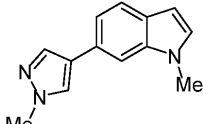
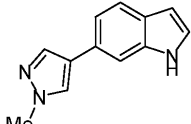
3-(4-Хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол (D4) (374 мг, 1,2 ммоль) суспендировали в ДМФА (2,2 мл) и охладили до 0°C. Прибавили гидрид натрия (62 мг, 1,55 ммоль), нагрели полученную смесь до комн. темп. и перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь обработали йодметаном (97 мкл, 1,55 ммоль, 1,3 экв) и перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Прибавили трет-бутанол (1 мл) и полученную смесь разбавили EtOAc (20 мл) и водой (15 мл). Фазы разделили и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20% EtOAc/гептан) с получением 3-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индола (H1) в виде белого порошка.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 12, были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения H1.

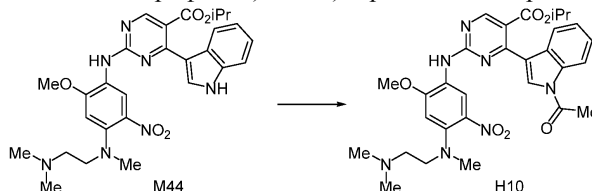
Таблица 12

| Промежуточное соединение<br>H | Индол     |
|-------------------------------|-----------|
| <p>H2</p>                     | <p>D2</p> |
|                               |           |

|                                                                                           |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>H3   | <br>D3   |
| <br>H4   | <br>D1  |
| <br>H5   | <br>D5   |
| <br>H6 | <br>D6 |
| <br>H7 | <br>D7 |

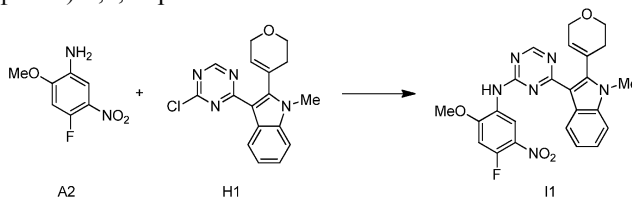
|                                                                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| H7                                                                                | D7                                                                                |
|  |  |
| H8                                                                                | D8                                                                                |
|  |  |
| H9                                                                                | A16                                                                               |

Промежуточное соединение H10. Изопропил-4-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбоксилат



К раствору изопропил-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (M44) (200 мг, 0,36 ммоль) в ДХЭ (5 мл) прибавили уксусный ангидрид (40 мг, 0,4 ммоль) с последующим прибавлением триметиламина (0,055 мл, 0,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Последовательно прибавили насыщенный водный раствор карбоната калия и экстрагировали полученную смесь ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→20% MeOH/ДХМ) с получением изопропил-4-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-5-карбоксилата (H10) в виде красного твердого вещества.

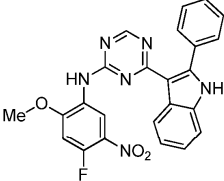
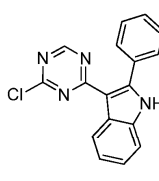
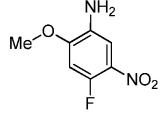
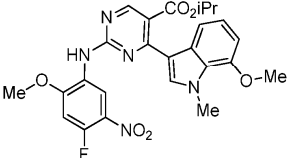
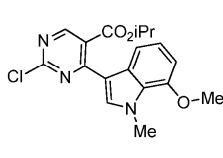
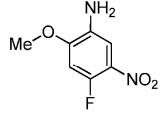
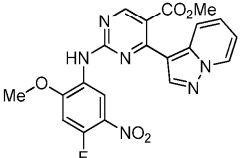
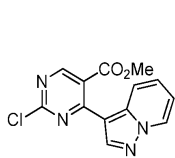
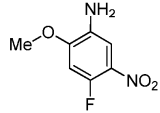
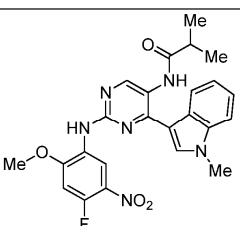
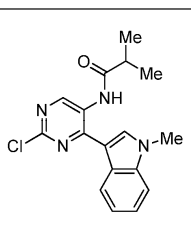
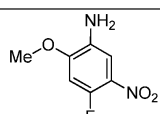
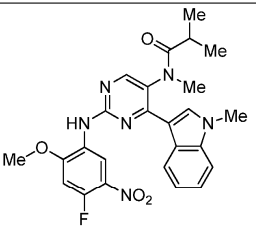
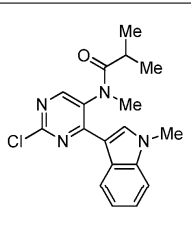
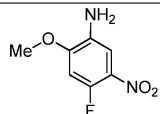
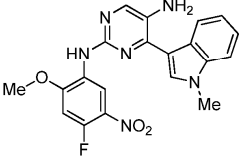
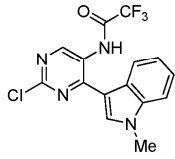
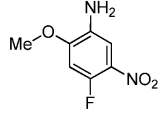
Промежуточное соединение I1. 4-(2-(3,6-Дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин



Смесь 3-(4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-метил-1H-индола (H1) (263 мг, 0,80 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (A2) (150 мг, 0,80 ммоль) и карбоната калия (334 мг, 2,40 ммоль) в MeCN (2,7 мл) перемешивали в течение ночи при 80°C. Смесь охладили до комн. темп., затем отфильтровали через слой целита, который промыли с EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин (I1).

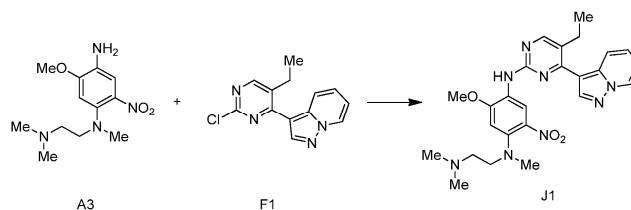
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 13, были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения I1.

Таблица 13

| Промежуточное соединение I                                                                | Гетероарилхлорид                                                                           | Анилин                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>I2   | <br>D5    | <br>A2   |
| <br>I3   | <br>G10   | <br>A2   |
| <br>I4   | <br>F3    | <br>A2   |
| <br>I5 | <br>L1  | <br>A2 |
| <br>I6 | <br>L2  | <br>A2 |
| <br>I7 | <br>G11 | <br>A2 |

Промежуточное соединение J1. N1-(2-(Диметиламино)этил)-N4-(5-этил-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-5-метокси-N1-метил-2-нитробензол-1,4-диамин



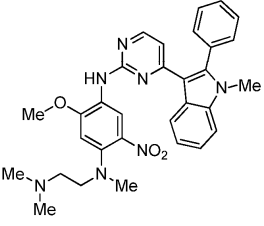
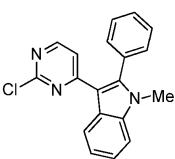
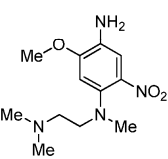
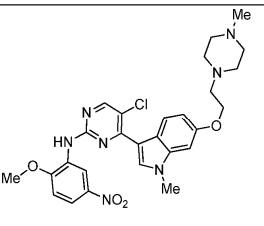
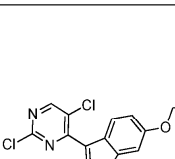
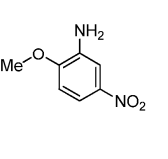


Смесь 3-(2-хлор-5-этилпиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридина (F1) (61 мг, 0,24 ммоль), N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N<sup>1</sup>-метил-2-нитробензол-1,4-диамина (A3) (53 мг, 0,20 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (18 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (23 мг, 0,04 ммоль) и карбоната цезия (77 мг, 0,24 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→15% MeOH/ДХМ) с получением N1-(2-(диметиламино)этил)-N4-(5-этил-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-5-метокси-N1-метил-2-нитробензол-1,4-диамина (J1) в виде красного твердого вещества.

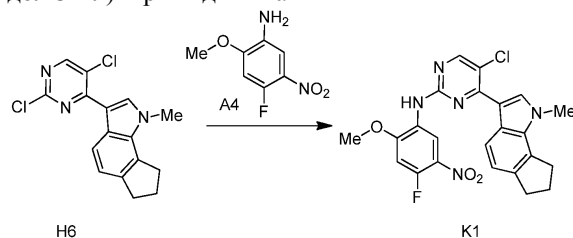
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 14, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения J1.

Таблица 14

| Промежуточное соединение J | Хлорпиримидин | Анилин    |
|----------------------------|---------------|-----------|
| <p>J2</p>                  | <p>H2</p>     | <p>A3</p> |
| <p>J4</p>                  | <p>H4</p>     | <p>A3</p> |

|                                                                                   |                                                                                   |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| J3                                                                                |                                                                                   |                                                                                    |
|  |  |  |
| J4                                                                                | H3                                                                                | A3                                                                                 |
|  |  |  |
| J5                                                                                | G2                                                                                |                                                                                    |

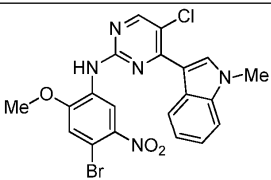
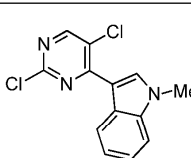
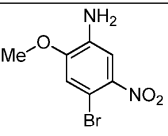
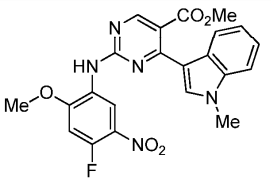
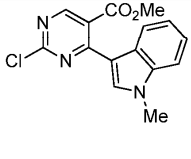
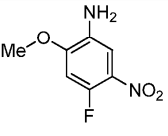
Промежуточное соединение K1. 5-Хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагидроциклопента[g]индол-3-ил)пиримидин-2-амин

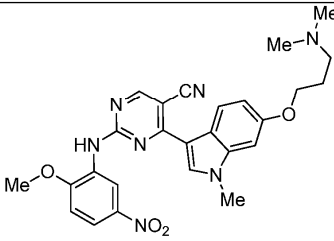
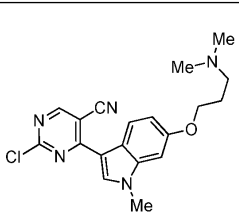
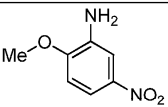
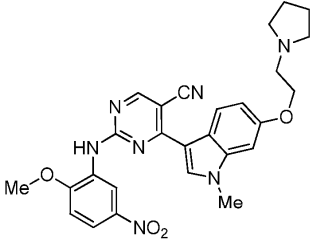
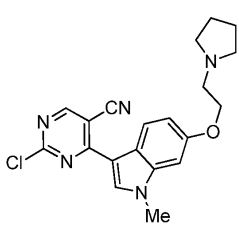
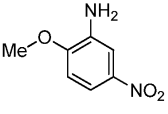
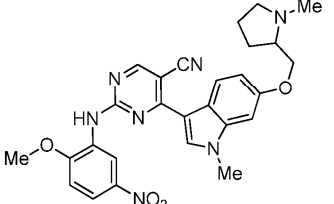
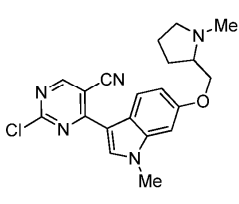
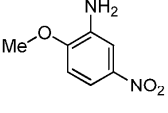


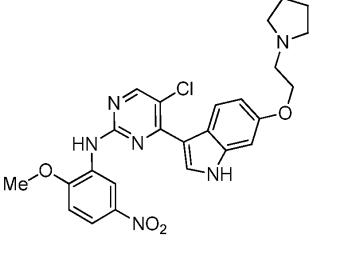
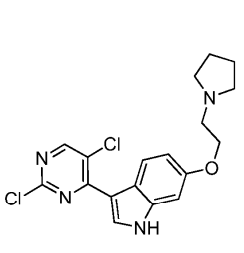
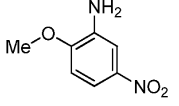
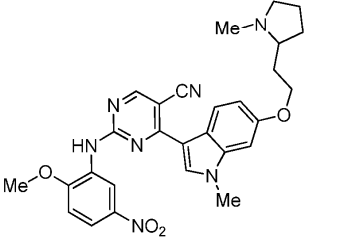
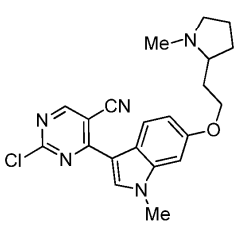
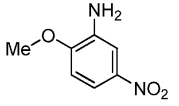
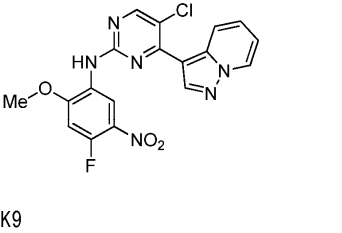
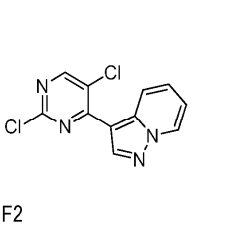
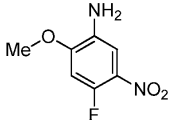
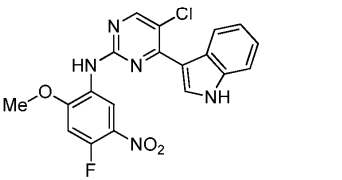
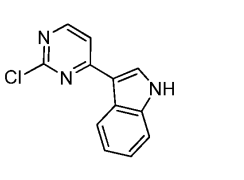
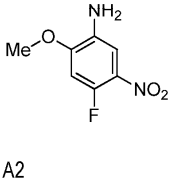
Смесь промежуточного соединения 3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-1-метил-1,6,7,8-тетрагидроциклопента[g]индола (H6) (1,43 г, 4,5 ммоль), 4-фтор-2-метокси-5-нитроанилина (A4) (1,0 г, 5,4 ммоль) и рTSA (3,42 г, 18 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали при 100°C в течение 48 ч. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением 5-хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагидроциклопента[g]индол-3-ил)пиримидин-2-амин (K1) в виде коричневого остатка.

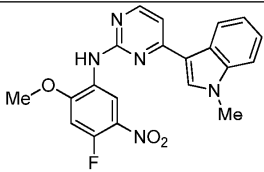
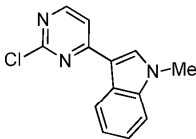
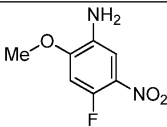
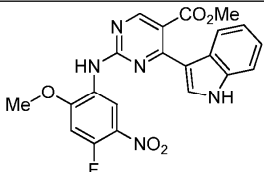
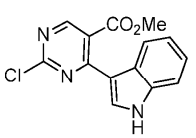
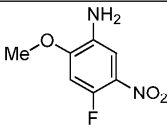
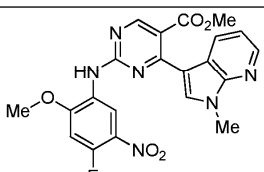
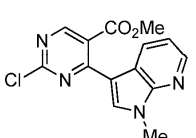
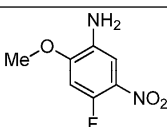
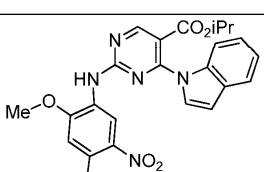
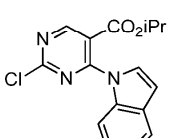
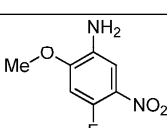
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 15, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения K1.

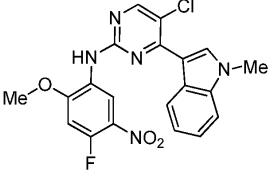
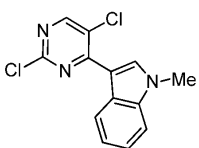
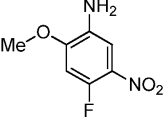
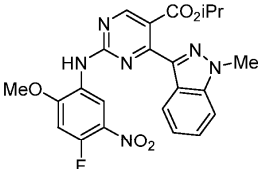
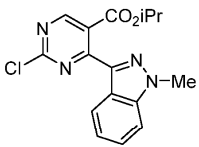
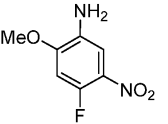
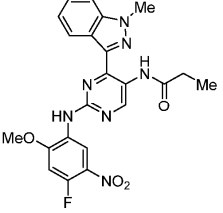
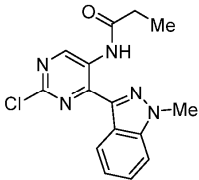
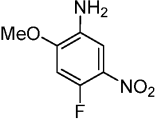
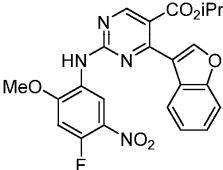
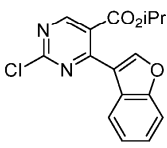
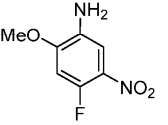
Таблица 15

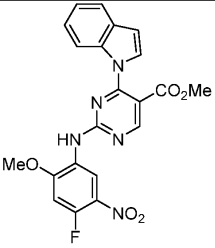
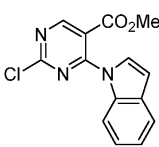
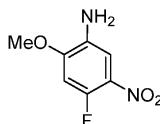
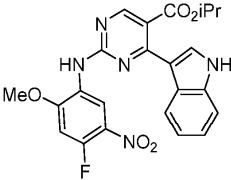
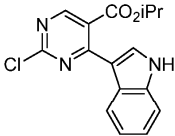
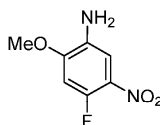
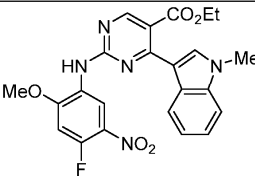
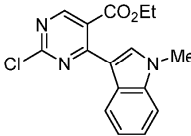
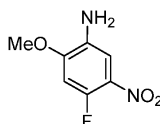
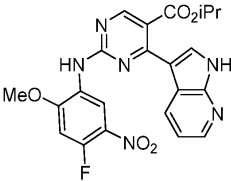
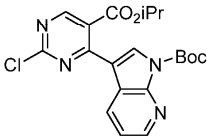
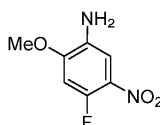
| Промежуточное соединение К                                                          | Хлорпиримидин                                                                       | Анилин                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| K2                                                                                  | H8                                                                                  |                                                                                       |
|  |  |  |
|                                                                                     | G1                                                                                  | A2                                                                                    |

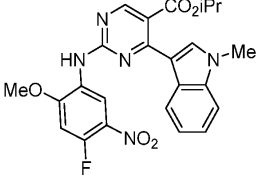
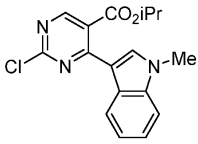
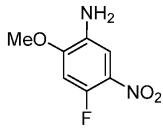
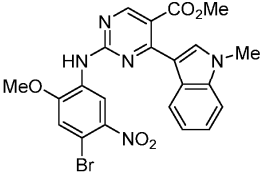
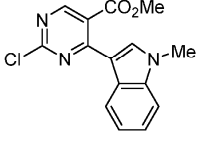
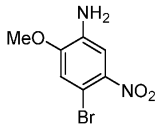
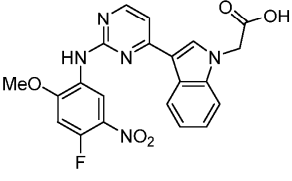
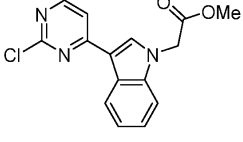
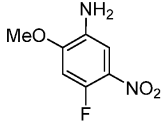
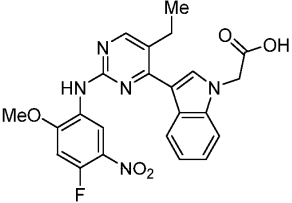
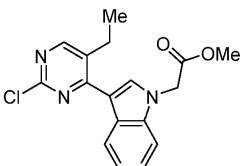
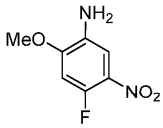
|                                                                                          |                                                                                          |                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| K3                                                                                       |                                                                                          |                                                                                      |
| <br>K4  | <br>G3  |   |
| <br>K5  | <br>G4  |   |
| <br>K6 | <br>G5 |  |

|                                                                                              |                                                                                                |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>K7</p>  |  <p>G6</p>   |             |
|  <p>K8</p>  |  <p>G7</p>   |             |
|  <p>K9</p> |  <p>F2</p>  |  <p>A2</p> |
|           |  <p>A2</p> |           |

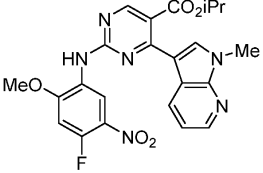
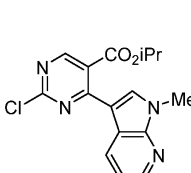
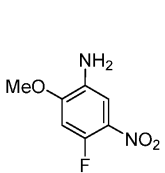
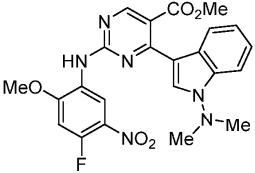
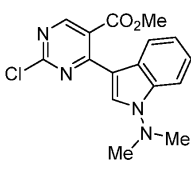
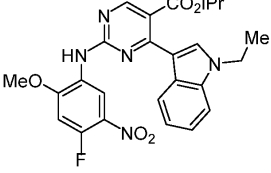
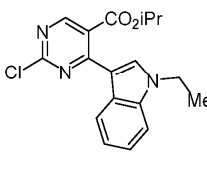
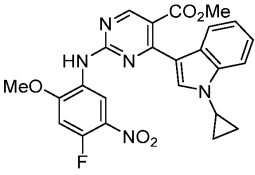
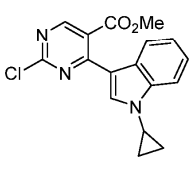
|                                                                                            |                                                                                           |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| K10                                                                                        | D7                                                                                        |                                                                                             |
| <br>K11   | <br>H7   | <br>A2   |
| <br>K12   | <br>G9   | <br>A2   |
| <br>K13   | <br>F4   | <br>A2   |
| <br>K14 | <br>E1 | <br>A2 |

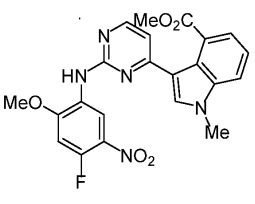
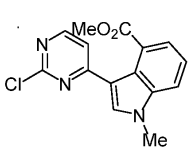
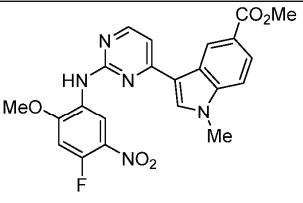
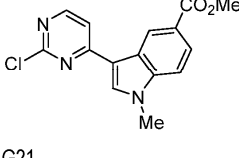
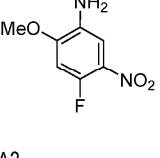
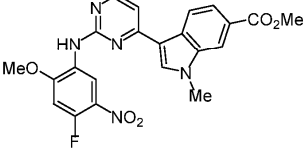
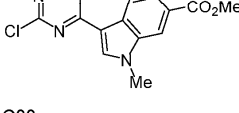
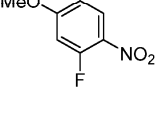
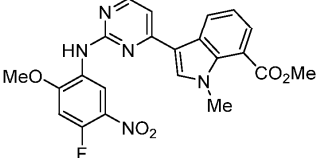
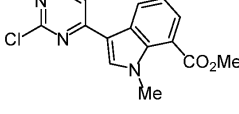
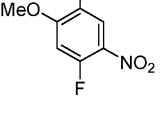
|                                                                                                |                                                                                               |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>K15</p>   |  <p>H8</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K16</p>   |  <p>F7</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K17</p>   |  <p>F8</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K18</p> |  <p>F5</p> |  <p>A2</p> |

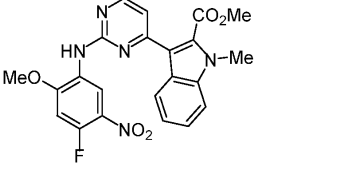
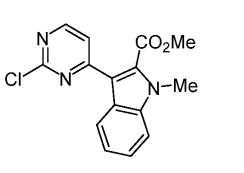
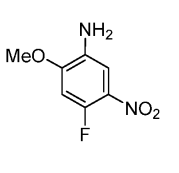
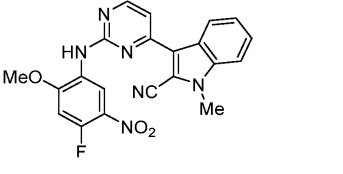
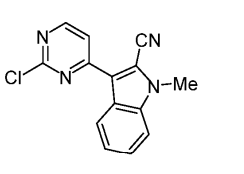
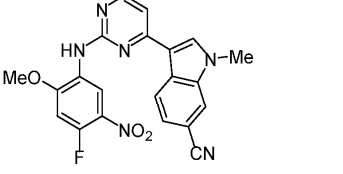
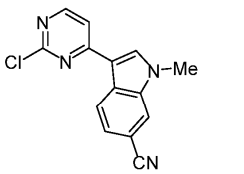
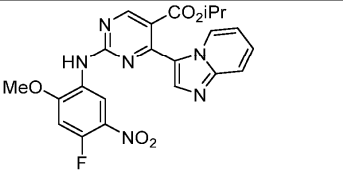
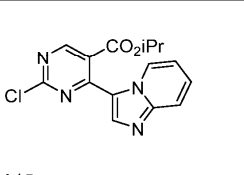
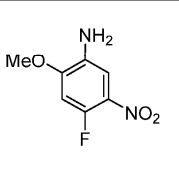
|                                                                                            |                                                                                           |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>K19   | <br>E2   | <br>A2   |
| <br>K20   | <br>G13  | <br>A2   |
| <br>K21   | <br>G14  | <br>A2   |
| <br>K22 | <br>F9 | <br>A2 |

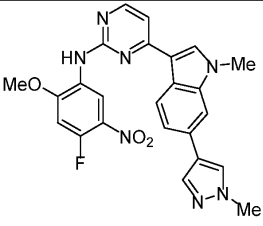
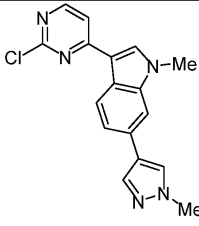
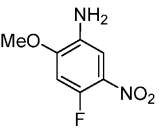
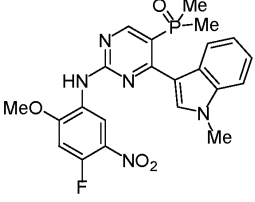
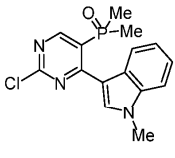
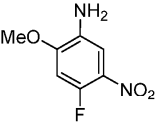
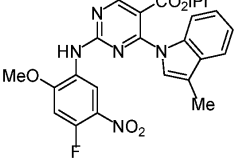
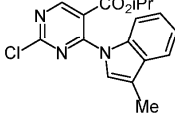
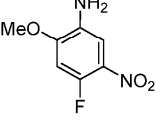
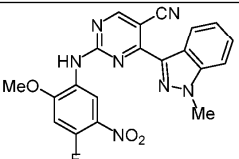
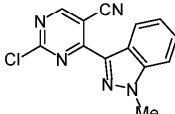
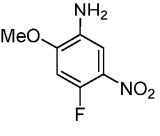
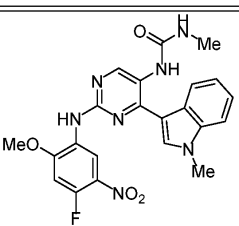
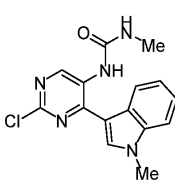
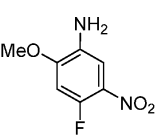
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>K23</p>   |  <p>G15</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K24</p>   |  <p>G16</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K25</p>   |  <p>P2</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K26</p> |  <p>P3</p> |  <p>A2</p> |



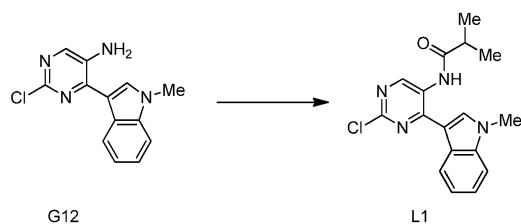
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>K27</p>   |  <p>F6</p>    |  <p>A2</p>   |
|  <p>K28</p>   |  <p>G17</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K29</p>   |  <p>G18</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K30</p> |  <p>G19</p> |  <p>A2</p> |

|                                                                                            |                                                                                            |                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>K31   | <br>G20   | <br>A2   |
| <br>K32   | <br>G21   | <br>A2   |
| <br>K33   | <br>G22   | <br>A2   |
| <br>K34 | <br>G23 | <br>A2 |

|                                                                                               |                                                                                                |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>K35</p>  |  <p>G24</p>  |  <p>A2</p>  |
|  <p>K36</p>  |  <p>G25</p>  |  <p>A2</p>  |
|  <p>K37</p>  |  <p>G26</p>  |  <p>A2</p>  |
|  <p>K38</p> |  <p>A15</p> |  <p>A2</p> |

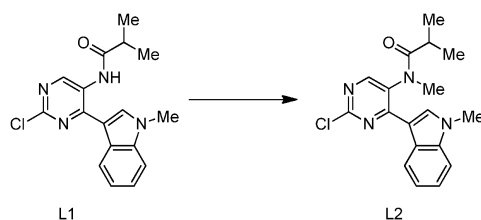
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>K39</p>   |  <p>G27</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K40</p>   |  <p>G28</p>   |  <p>A2</p>   |
|  <p>K41</p>   |  <p>E3</p>    |  <p>A2</p>   |
|  <p>K42</p> |  <p>F10</p> |  <p>A2</p> |
|  <p>K43</p> |  <p>G29</p> |  <p>A2</p> |

Промежуточное соединение L1. N-(2-Хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)изобутирамид



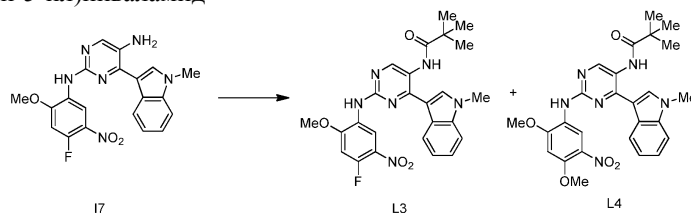
2-Хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-амин (G12) (150 мг, 0,58 ммоль) суспендировали в ДХМ (5,8 мл) и обрабатывали изобутирилхлоридом (67 мкл, 0,64 ммоль) и триэтиламин (161 мкл, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч до прибавления воды (5 мл). Фазы разделили и водную фазу экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(2-хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)изобутирамида (L1) в виде розового твердого вещества.

Промежуточное соединение L2. N-(2-Хлор-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)-N-метилизобутирамид



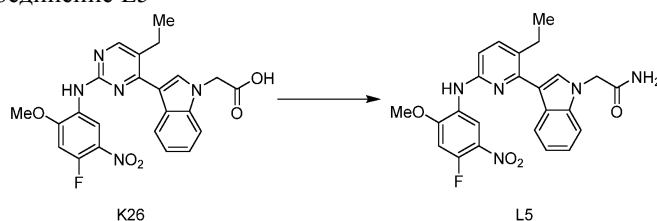
Раствор N-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)изобутирамида (L1) (166 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв) в MeCN (2,0 мл) обработали карбонатом цезия (329 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и затем йодметаном (41 мкл, 0,65 ммоль, 1,3 экв). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Последовательно смесь разбавили ДХМ (10 мл) и отфильтровали через целит с дополнительным промыванием ДХМ. Затем фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→75% EtOAc в гептане) с получением N-(2-хлор-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)-N-метилизобутирамида (L2) в виде красного твердого вещества.

Промежуточные соединения L3 & L4. N-(2-((4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)пиваламид и N-(2-((2,4-диметокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)пиваламид



N2-(4-Фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2,5-диамин (17) (150 мг, 0,37 ммоль) суспендировали в ДХМ (1,8 мл) и обработали триметилацетилхлоридом (50 мкл, 0,40 ммоль) и триэтиламино (102 мкл, 0,74 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. К смеси прибавили MeOH (1 мл) и карбонат калия (102 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение дополнительных 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме и очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→80% EtOAc в гептане) с получением N-(2-((4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)пиваламида (L3) и N-(2-((2,4-диметокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-ил)пиваламида (L4).

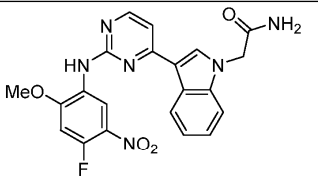
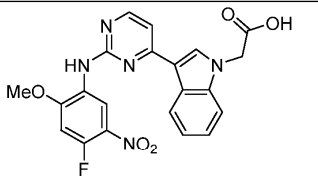
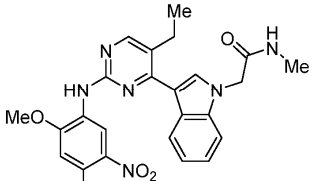
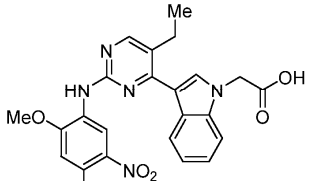
Промежуточное соединение L5



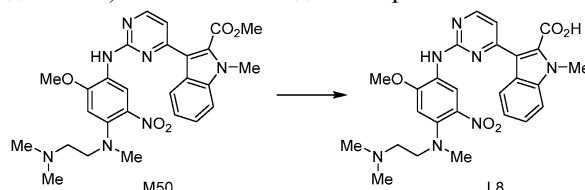
К раствору 2-(3-(5-этил-2-((4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (K26) (0,34 г, 0,73 ммоль) в ДМФА (3,6 мл) прибавили 1-гидроксибензотриазол гидрат (0,33 г, 2,19 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (0,42 г, 2,19 ммоль), хлорид аммония (0,39 г, 7,30 ммоль) и затем диизопропилэтиламин (0,64 мл, 3,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Последовательно к смеси прибавили насыщенный водный раствор хлорида натрия (50 мл) и собрали осадки с помощью вакуумного фильтрования. Собранные твердые вещества промыли водой (100 мл) и затем сушили в вакууме при 60°C с получением 2-(3-(3-этил-6-((4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-2-ил)-1Н-индол-1-ил)ацетамида (L5) в виде коричневого твердого вещества.

Следующие соединения из табл. 16 были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения L5.

Таблица 16

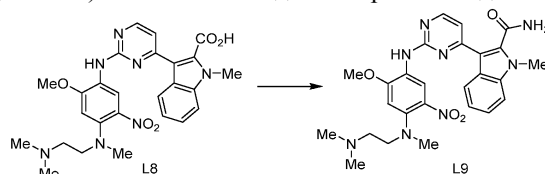
| Соединение                                                                              | Кислота                                                                                   | Амин               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <br>L6 | <br>K25 | NH <sub>4</sub> Cl |
| <br>L7 | <br>K26 | H <sub>2</sub> NMe |

Промежуточное соединение L8. 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота



К смеси метил-3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (M50) (2,5 г, 4,7 ммоль) в MeOH (10 мл) прибавили водный раствор гидроксида натрия (7 мл, 2 N) и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения к смеси прибавили HCl (1 N) до достижения pH около 5. Последовательно смесь концентрировали в вакууме и разбавили полученный остаток MeOH, и отфильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (L8) в виде красного твердого вещества.

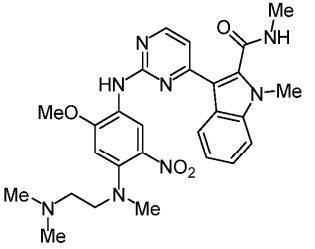
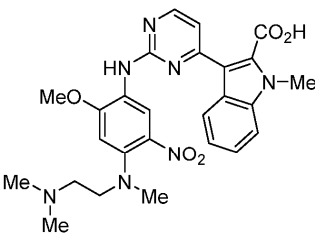
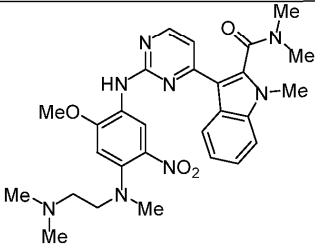
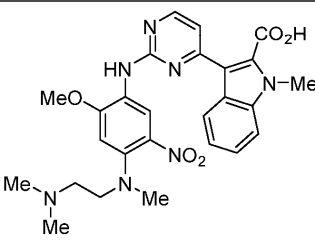
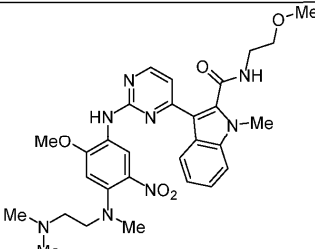
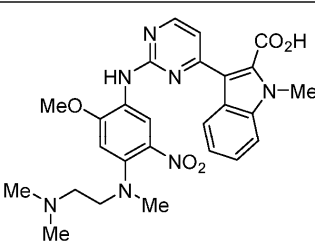
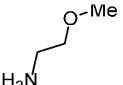
Промежуточное соединение L9. 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксаимид



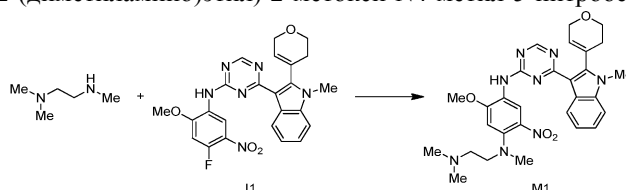
К раствору 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (L8) (100 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (3 мл) прибавили NOBt (39 мг, 0,29 ммоль) и EDCI (56 мг, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин до прибавления аммиака в диоксане (0,95 мл, 0,4 M в ТГФ) с последующим прибавлением TEA (0,079 мл, 0,57 ммоль). Последовательно смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Затем смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбоксаида (L9) в виде красного твердого вещества.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 17, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения L9.

Таблица 17

| Промежуточное соединение L                                                                | Кислота                                                                                   | Амин                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>L10  | <br>L8  | <br>H <sub>2</sub> N-Me                      |
| <br>L11  | <br>L8  | <br>MeHN-Me                                  |
| <br>L12 | <br>L8 | <br>H <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> -O-Me |

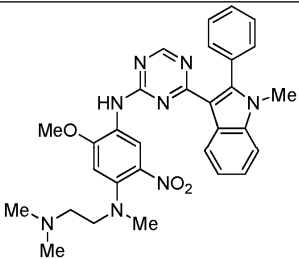
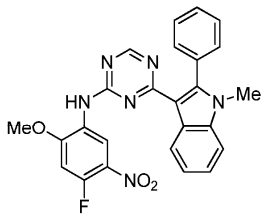
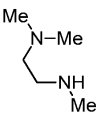
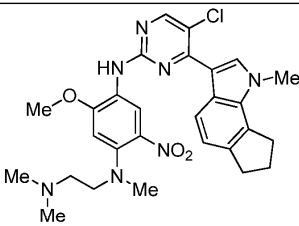
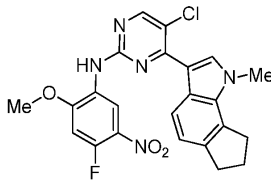
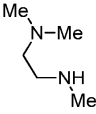
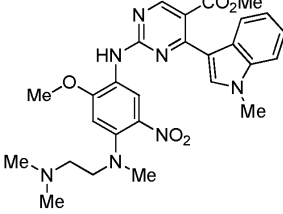
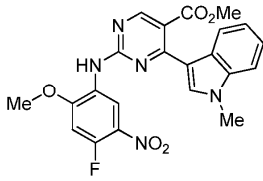
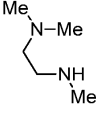
Промежуточное соединение M1. N1-(4-(2-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N4-(2-(диметиламино)этил)-2-метокси-N4-метил-5-нитробензол-1,4-диамин



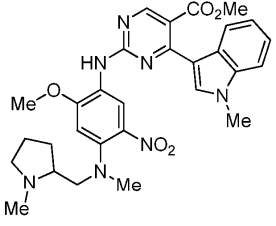
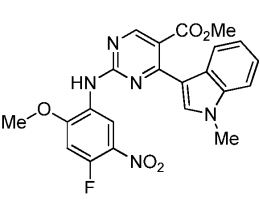
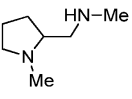
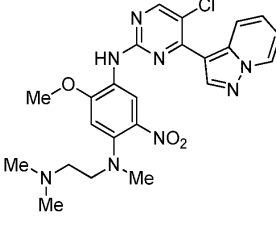
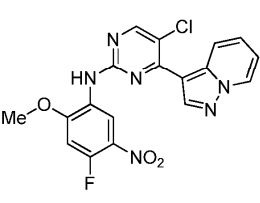
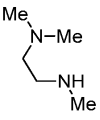
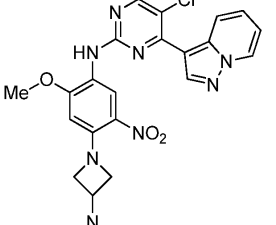
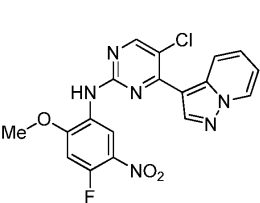
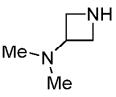
Смесь 4-(2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-1,3,5-триазин-2-амин (I1) (383 мг, 0,80 ммоль) и N,N,N'-триметилэтилендиамин (114 мкл, 0,88 ммоль) в MeCN (1,1 мл) обработали карбонатом калия (334 мг, 2,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 90 мин при 80°C. После охлаждения смесь отфильтровали через слой целита и промыли EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→5% 1,4 N аммиака в MeOH/ДХМ) с получением N1-(4-(2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N4-(2-(диметиламино)этил)-2-метокси-N4-метил-5-нитробензол-1,4-диамина (M1) в виде красного масла.

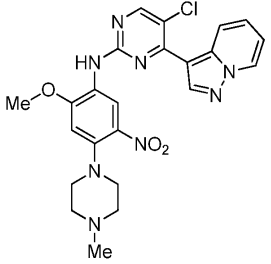
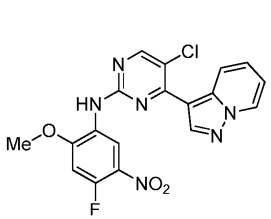
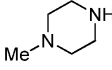
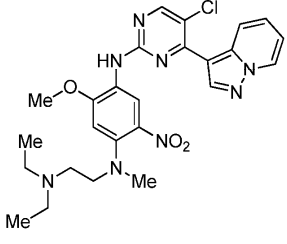
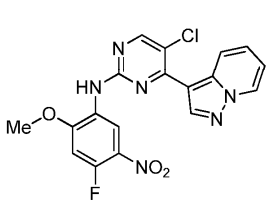
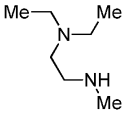
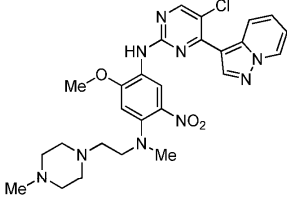
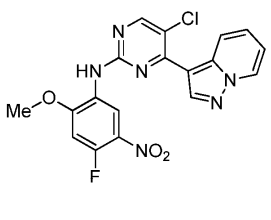
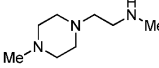
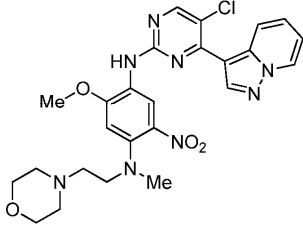
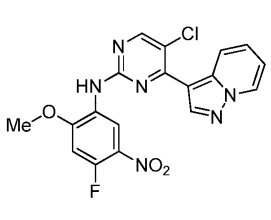
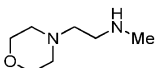
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 18, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения M1.

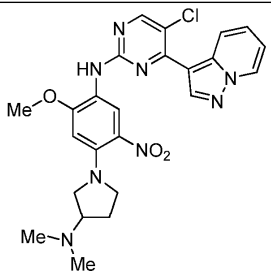
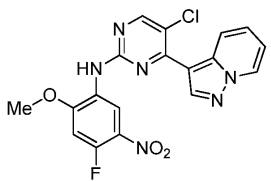
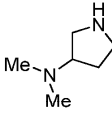
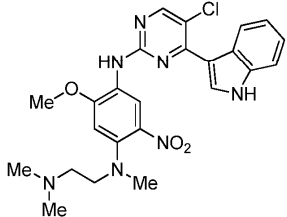
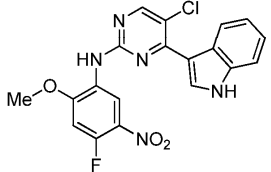
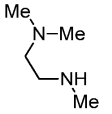
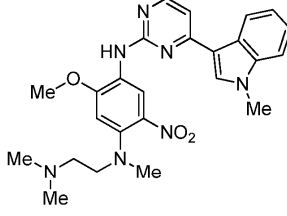
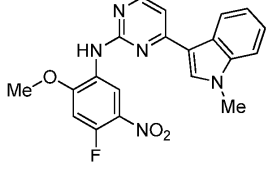
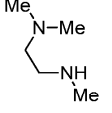
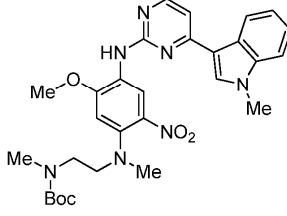
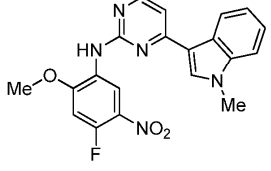
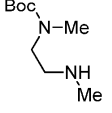
Таблица 18

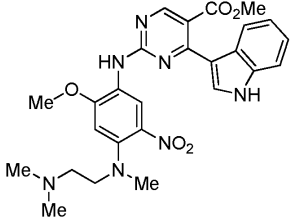
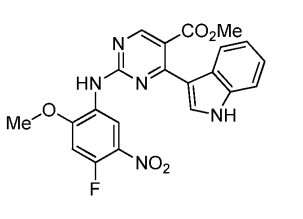
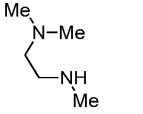
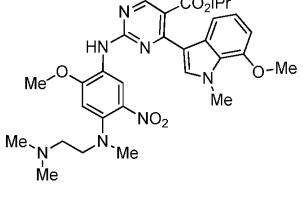
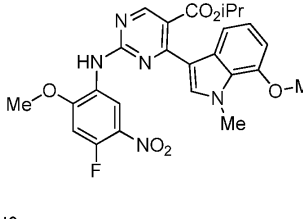
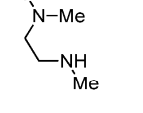
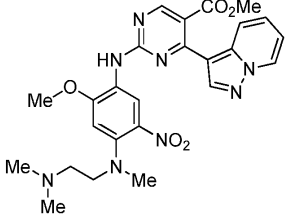
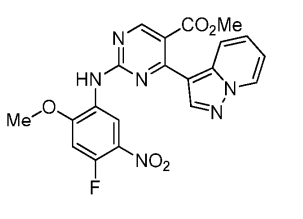
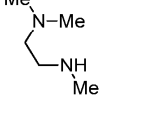
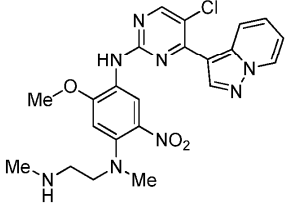
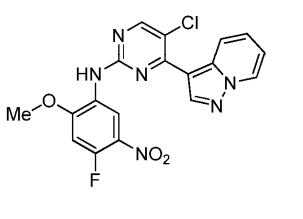
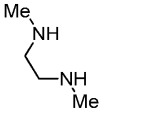
| Промежуточное соединение М                                                                   | Арилфторид                                                                                   | Амид                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M2</p>  |  <p>I2</p>  |    |
|  <p>M3</p>  |  <p>K1</p>  |    |
|  <p>M4</p> |  <p>K3</p> |  |

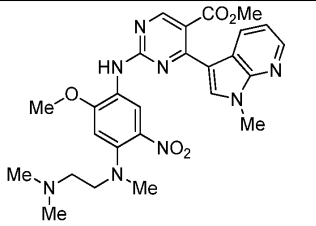
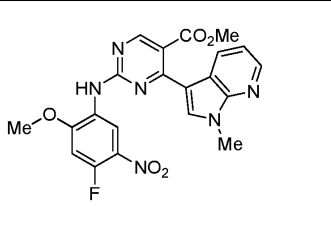
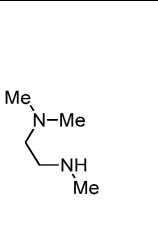
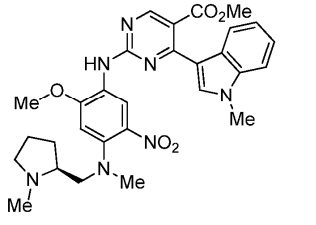
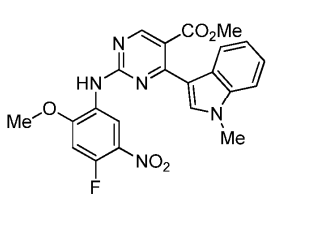
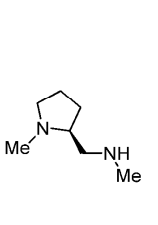
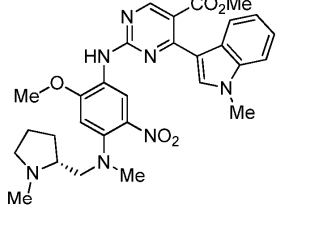
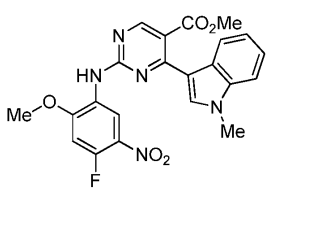
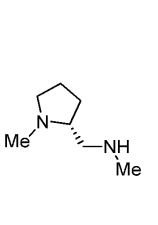
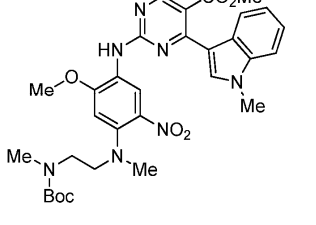
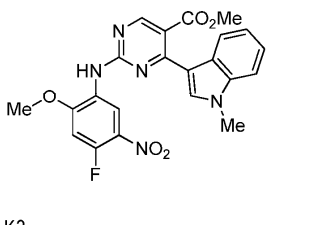
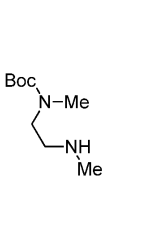


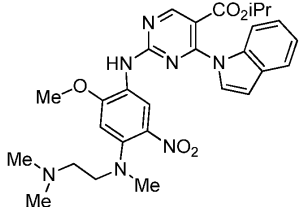
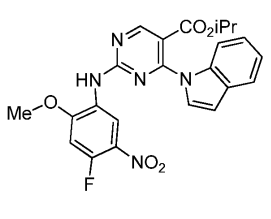
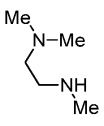
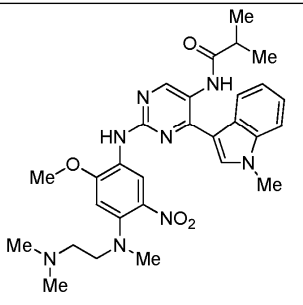
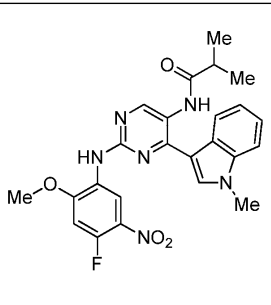
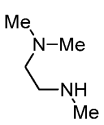
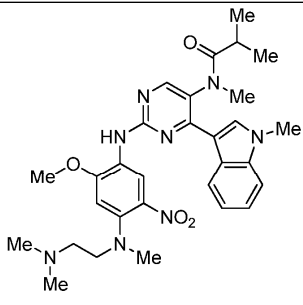
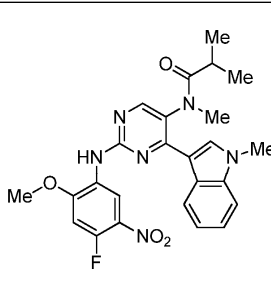
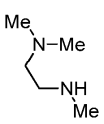
|                                                                                              |                                                                                              |                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M5</p>  |  <p>K3</p>  |   |
|  <p>M6</p>  |  <p>K9</p>  |   |
|  <p>M7</p> |  <p>K9</p> |  |

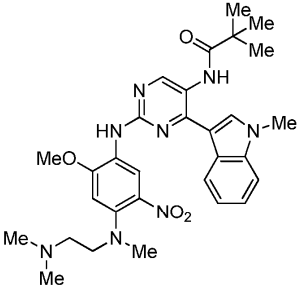
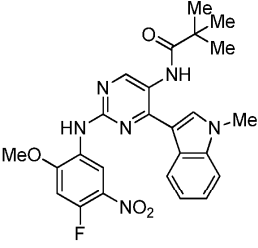
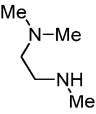
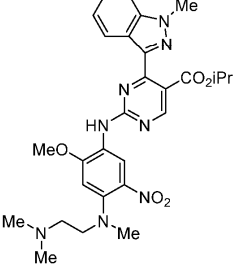
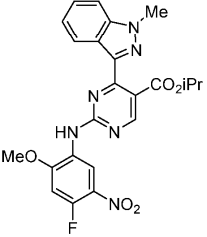
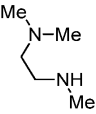
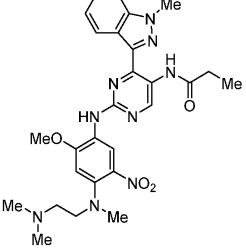
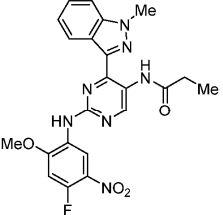
|                                                                                                |                                                                                               |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M8</p>    |  <p>K9</p>   |    |
|  <p>M9</p>    |  <p>K9</p>   |    |
|  <p>M10</p>  |  <p>K9</p>  |   |
|  <p>M11</p> |  <p>K9</p> |  |

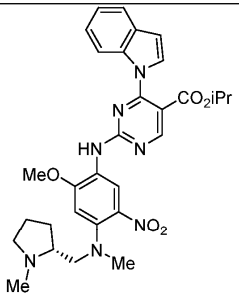
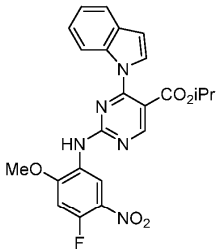
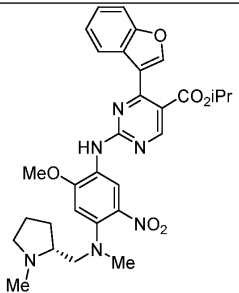
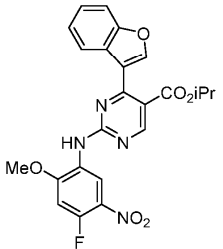
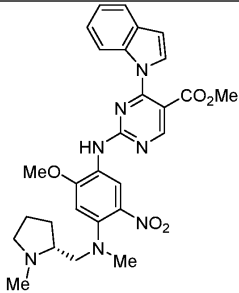
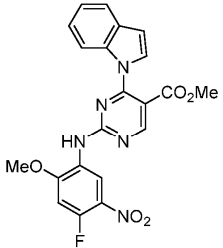
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M12</p>   |  <p>K9</p>    |    |
|  <p>M13</p>   |  <p>K10</p>   |    |
|  <p>M14</p>  |  <p>K11</p>  |   |
|  <p>M15</p> |  <p>K11</p> |  |

|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M16</p>   |  <p>K12</p>  |    |
|  <p>M17</p>   |  <p>I3</p>   |    |
|  <p>M18</p>  |  <p>I4</p>  |    |
|  <p>M19</p> |  <p>K9</p> |  |

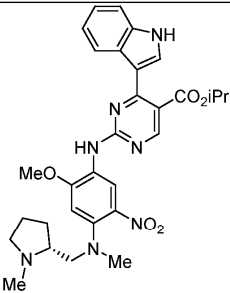
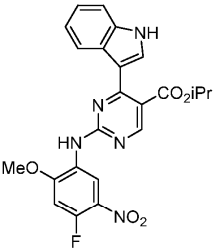
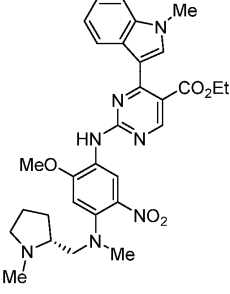
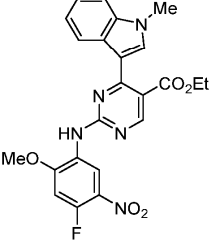
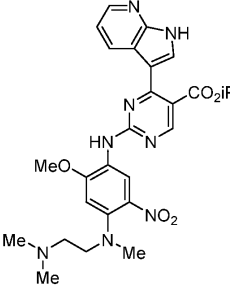
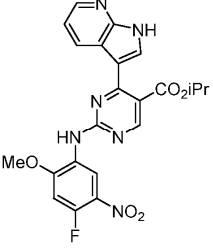
|                                                                                                |                                                                                                |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M20</p>   |  <p>K13</p>  |    |
|  <p>M21</p>   |  <p>K3</p>   |    |
|  <p>M22</p>  |  <p>K3</p>  |   |
|  <p>M23</p> |  <p>K3</p> |  |

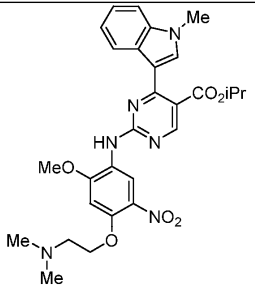
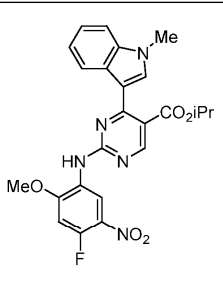
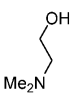
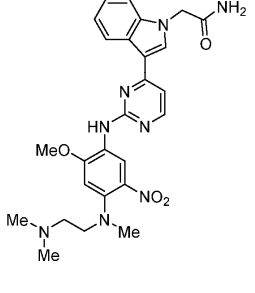
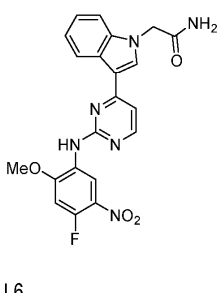
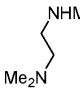
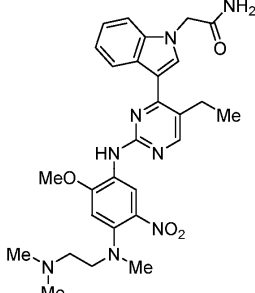
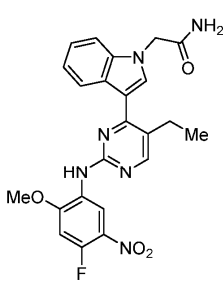
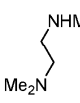
|                                                                                               |                                                                                              |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M24</p>  |  <p>K14</p> |   |
|  <p>M25</p>  |  <p>L1</p>  |   |
|  <p>M26</p> |  <p>L2</p> |  |

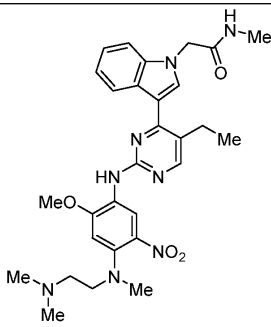
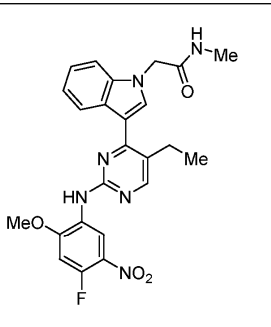
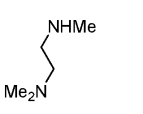
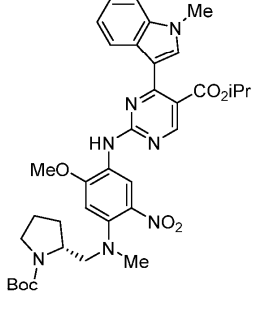
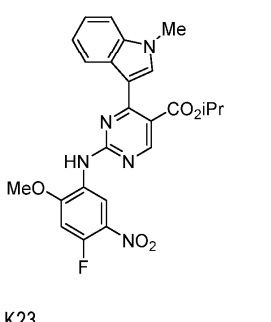
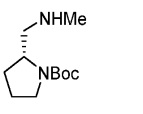
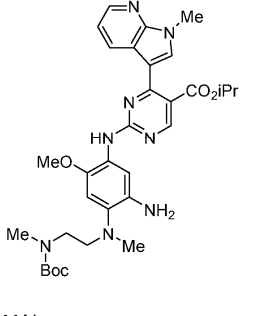
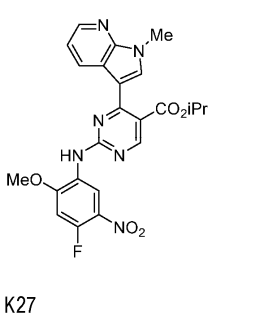
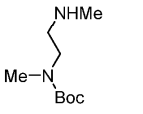
|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M27</p>  |  <p>L3</p>   |    |
|  <p>M28</p>  |  <p>K16</p>  |    |
|  <p>M29</p> |  <p>K17</p> |  |

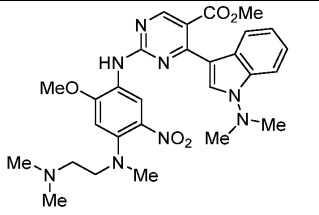
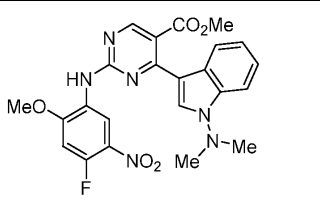
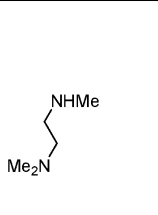
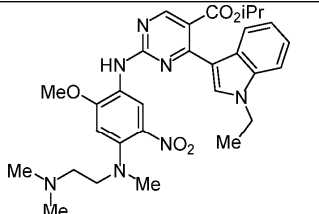
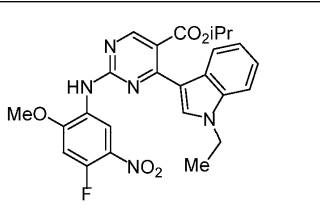
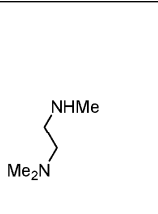
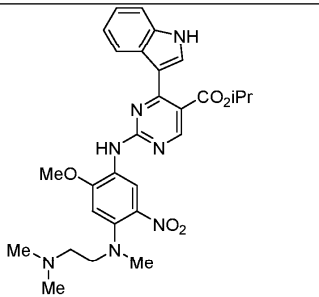
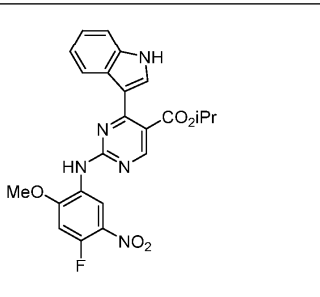
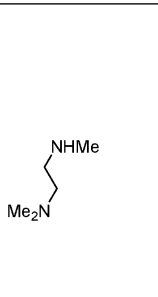
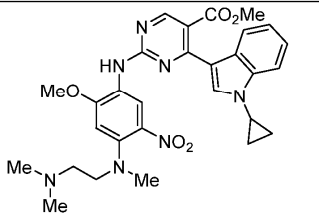
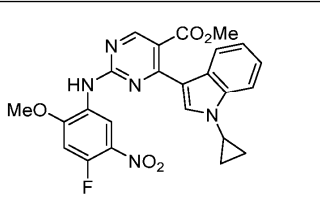
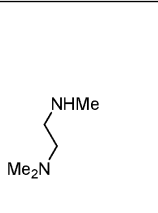
|                                                                                           |                                                                                           |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>M30  | <br>K14  |    |
| <br>M31  | <br>K18  |    |
| <br>M32 | <br>K19 |  |

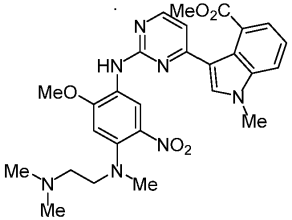
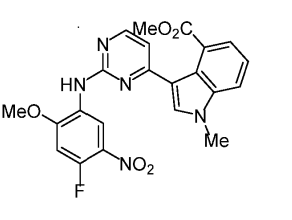
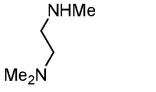
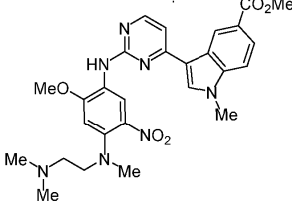
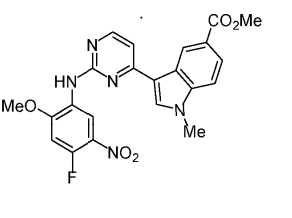
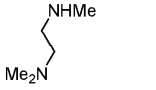
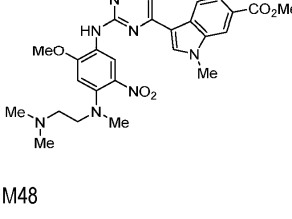
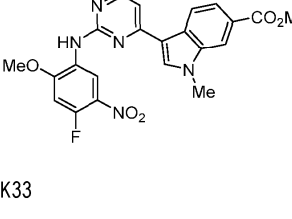
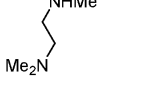
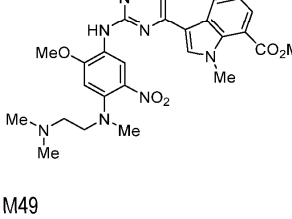
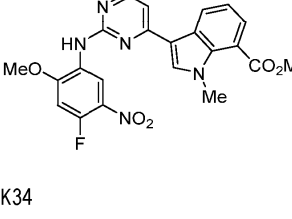
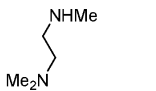


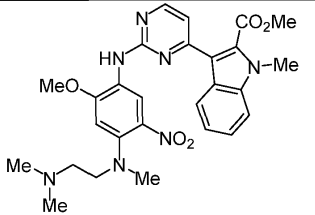
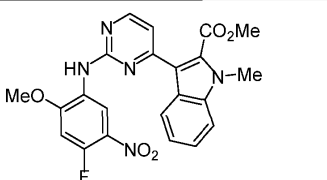
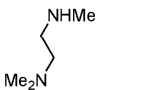
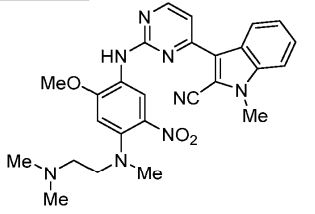
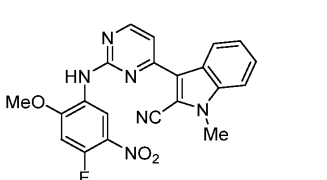
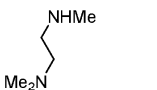
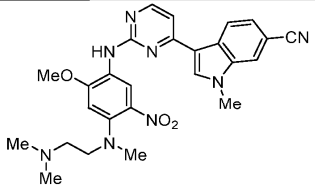
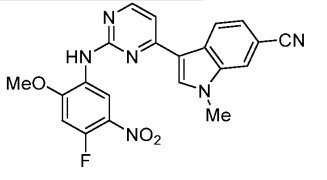
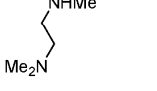
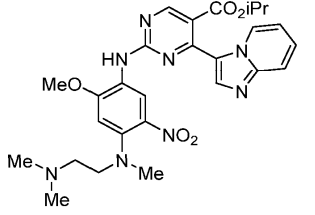
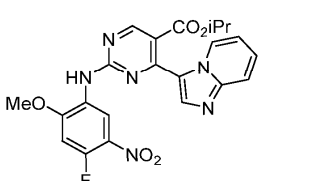
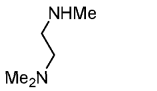
|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M33</p>  |  <p>K20</p>  |    |
|  <p>M34</p>  |  <p>K21</p>  |    |
|  <p>M35</p> |  <p>K22</p> |  |

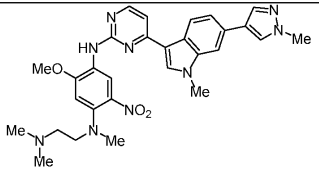
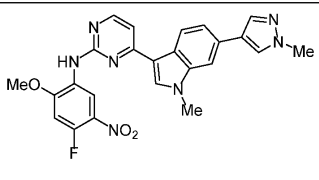
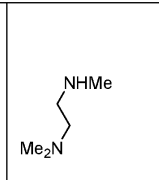
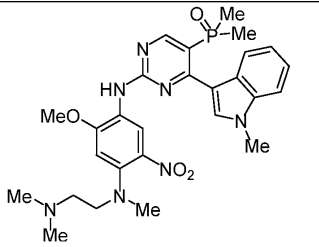
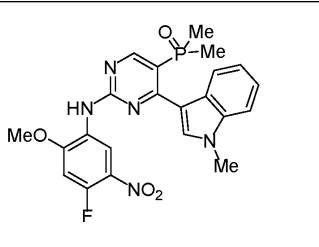
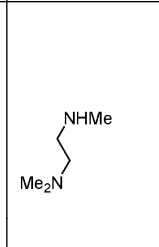
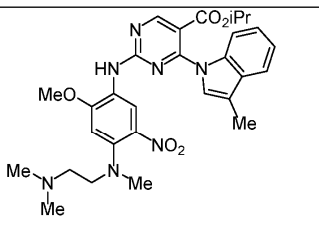
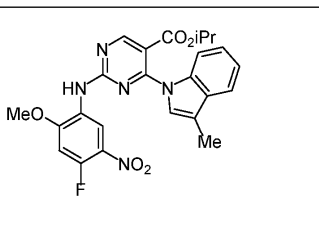
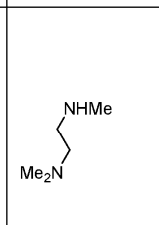
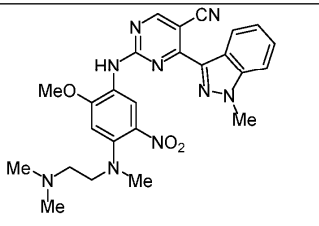
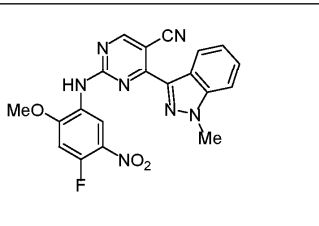
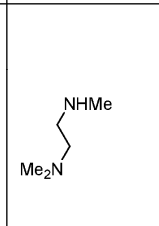
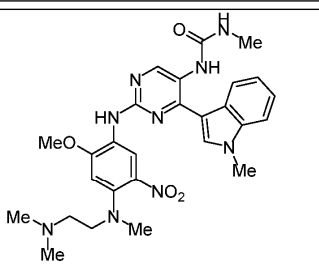
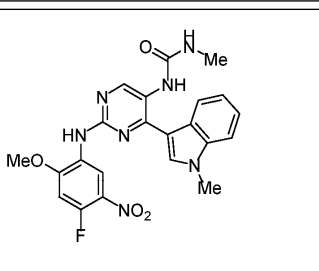
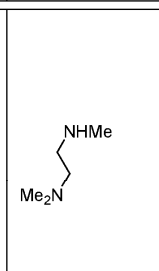
|                                                                                           |                                                                                          |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>M36  | <br>K23 |    |
| <br>M37  | <br>L6  |    |
| <br>M38 | <br>L5 |  |

|                                                                                               |                                                                                               |                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M39</p>  |  <p>L7</p>   |    |
|  <p>M40</p>  |  <p>K23</p>  |    |
|  <p>M41</p> |  <p>K27</p> |  |

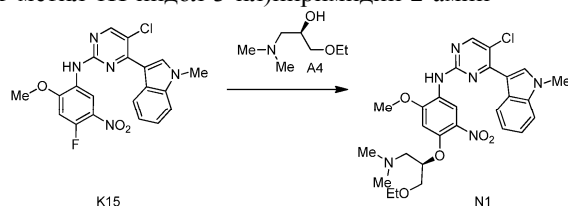
|                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M42</p>   |  <p>K28</p>   |    |
|  <p>M43</p>   |  <p>K29</p>   |    |
|  <p>M44</p>  |  <p>K20</p>  |   |
|  <p>M45</p> |  <p>K30</p> |  |

|                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M46</p>   |  <p>K31</p>   |    |
|  <p>M47</p>   |  <p>K32</p>   |    |
|  <p>M48</p>  |  <p>K33</p>  |    |
|  <p>M49</p> |  <p>K34</p> |  |

|                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M50</p>   |  <p>K35</p>   |    |
|  <p>M51</p>   |  <p>K36</p>   |    |
|  <p>M52</p>   |  <p>K37</p>   |    |
|  <p>M53</p> |  <p>K38</p> |  |

|                                                                                                |                                                                                                 |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>M54</p>   |  <p>K39</p>   |    |
|  <p>M55</p>   |  <p>K40</p>   |    |
|  <p>M56</p>   |  <p>K41</p>   |    |
|  <p>M57</p> |  <p>K42</p> |  |
|  <p>M58</p> |  <p>K43</p> |  |

Промежуточное соединение N1. (R)-5-Хлор-N-(4-((1-(диметиламино)-3-этоксипропан-2-ил)окси)-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-амин

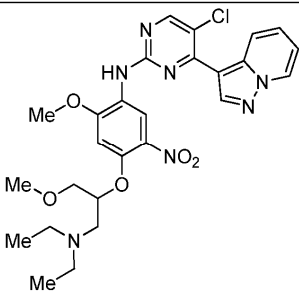
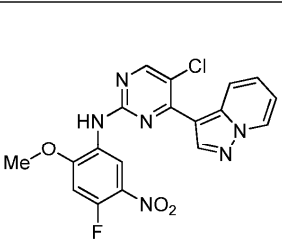
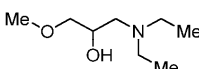
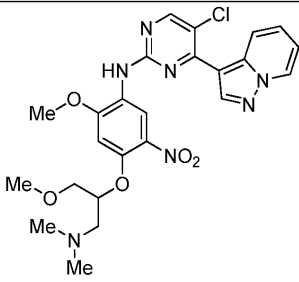
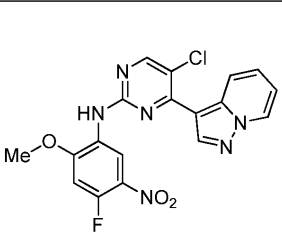
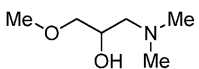
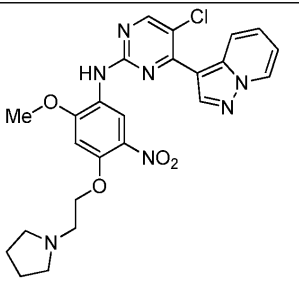
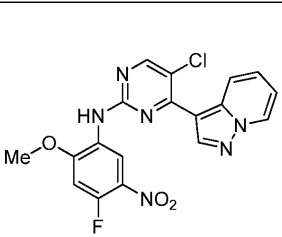
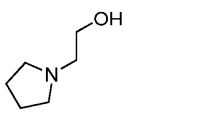


К раствору (R)-1-(диметиламино)-3-этоксипропан-2-ола (A4) (131 мг, 0,9 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавили гидрид натрия (72 мг, 1,8 ммоль, 60% дисперсия в масле) при комн. темп. После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин прибавили 5-хлор-N-(4-фтор-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-

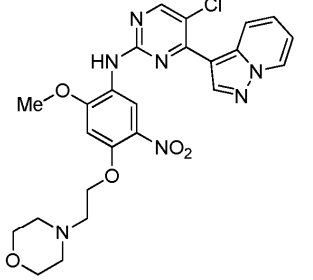
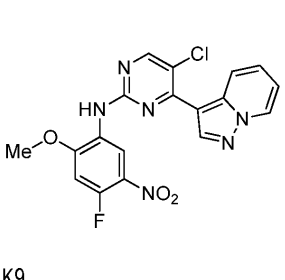
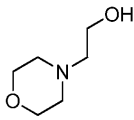
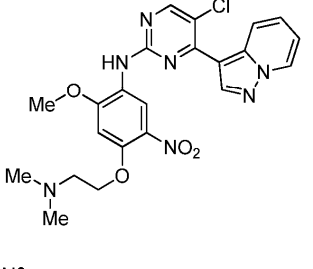
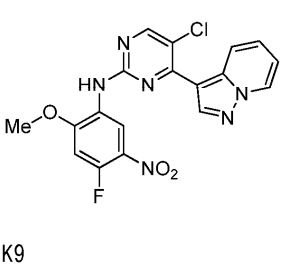
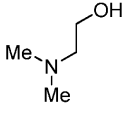
1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (K15) (190 мг, 0,45 ммоль), смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Последовательно смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток растворили в ДХМ, и промыли насыщенным раствором хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали ДХМ (2×20 мл) и органические фазы объединили, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением (R)-5-хлор-N-(4-((1-(диметиламино)-3-этоксипропан-2-ил)окси)-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (N1).

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 19, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения N1.

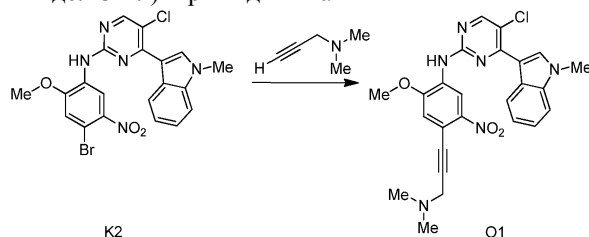
Таблица 19

| Промежуточное соединение<br>N                                                             | Арилфторид                                                                                | Спирт                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>N2   | <br>K9   | <br>A5   |
| <br>N3  | <br>K9  | <br>A6 |
| <br>N4 | <br>K9 |        |



|                                                                                             |                                                                                              |                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>N5</p> |  <p>K9</p> |  |
|  <p>N6</p> |  <p>K9</p> |  |

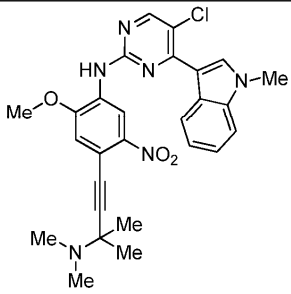
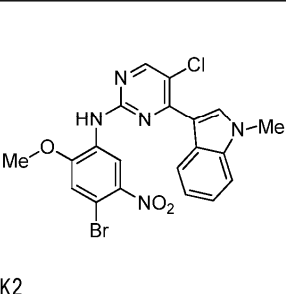
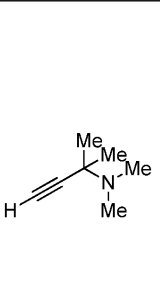
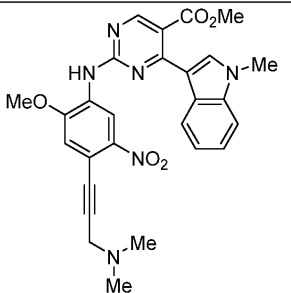
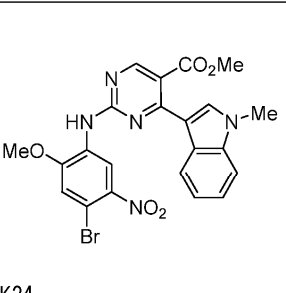
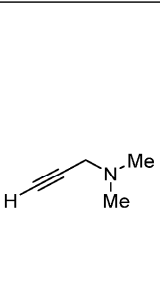
Промежуточное соединение O1. 5-Хлор-N-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин



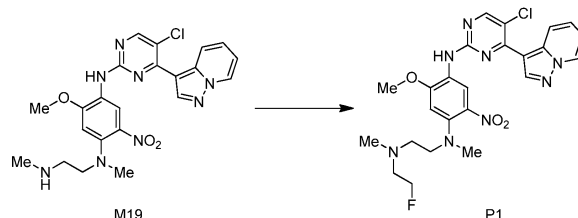
К смеси N-(4-бром-2-метокси-5-нитрофенил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (K2) (110 мг, 0,22 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорида (8 мг, 0,011 ммоль) и йодида меди(I) (4 мг, 0,022 ммоль) в ДМФА (3 мл) прибавили N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,36 ммоль) и N,N-диметилпропаргиламин (30 мг, 0,060 мл, 0,36 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением 5-хлор-N-(4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-метокси-5-нитрофенил)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-амин (O1) в виде коричневого остатка.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 20, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения O1.

Таблица 20

| Промежуточное соединение<br>O                                                           | Арилбромид                                                                               | Алкин                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>O2 | <br>K2  |  |
| <br>O3 | <br>K24 |  |

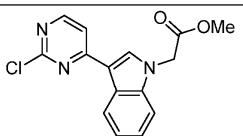
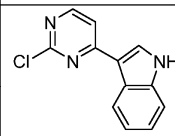
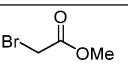
Промежуточное соединение P1. N1-(5-Хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-N4-(2-((2-фторэтил)(метил)амино)этил)-2-метокси-N4-метил-5-нитробензол-1,4-диамин

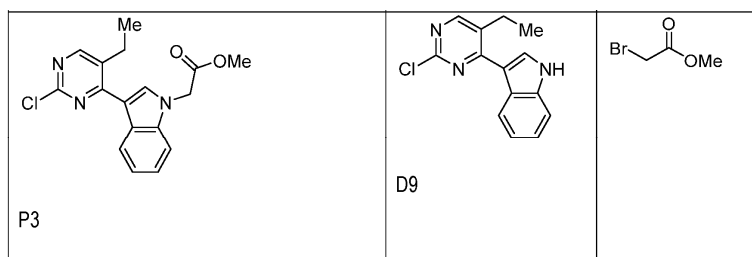


К раствору N1-(5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метокси-N4-метил-N4-(2-(метиламино)этил)-5-нитробензол-1,4-диамина (M19) (0,2 г, 0,42 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комн. темп. прибавили 1-бром-2-фторэтан (0,1 г, 0,79 ммоль) и гидрокарбонат натрия (87 мг, 0,83 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением N1-(5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-N4-(2-((2-фторэтил)(метил)амино)этил)-2-метокси-N4-метил-5-нитробензол-1,4-диамина (P1).

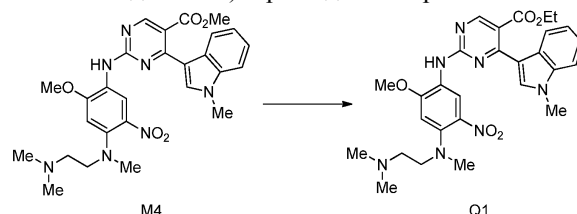
Следующие соединения в табл. 21 были получены способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения P1.

Таблица 21

| Соединение                                                                                | Гетероцикл                                                                                | Галогенид                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>P2 | <br>D7 |  |



Промежуточное соединение Q1. Этил-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-5-карбоксилат

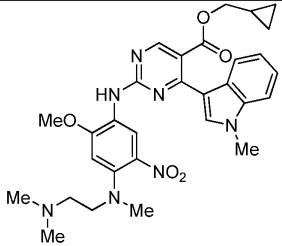
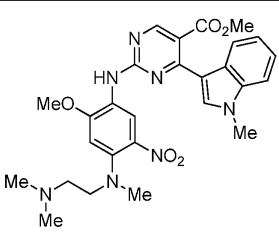
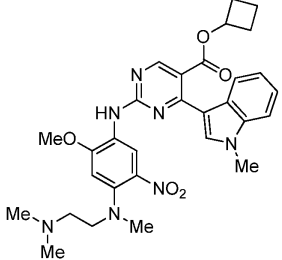
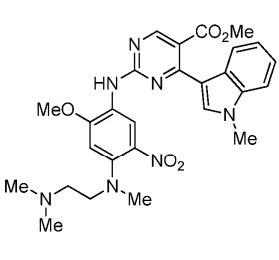
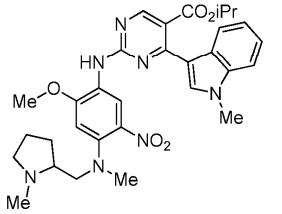
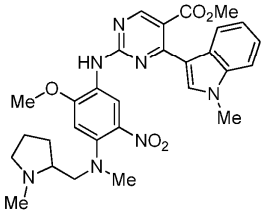


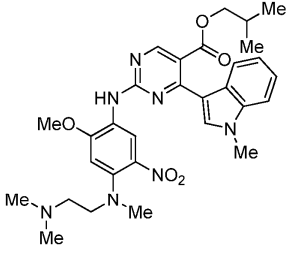
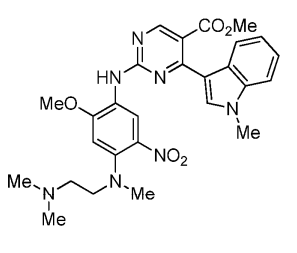
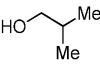
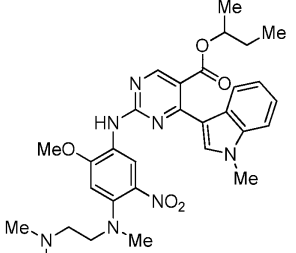
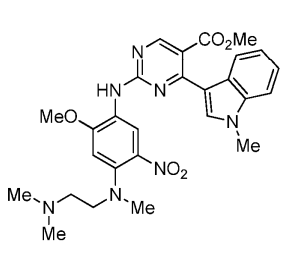
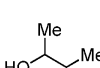
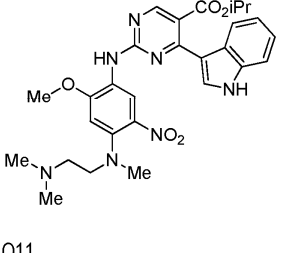
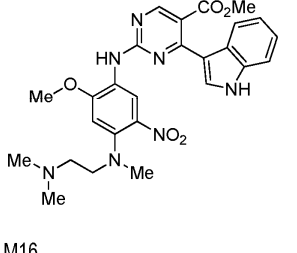
К смеси метил-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-5-карбоксилата (M4) (110 мг, 0,21 ммоль) в EtOH (3,0 мл) прибавили гидрид натрия (10 мг, 0,26 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Затем полученную смесь нагревали до кипения в течение 5 мин. После охлаждения смесь отфильтровали и промывали EtOH с получением этил-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-5-карбоксилата (Q1) в виде красного твердого вещества.

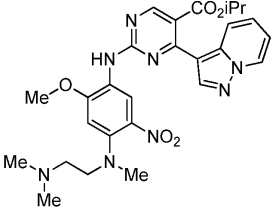
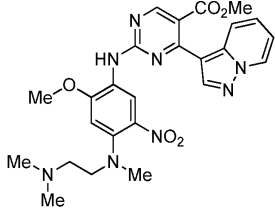
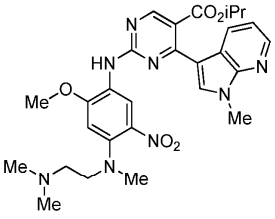
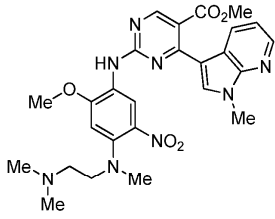
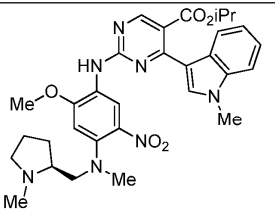
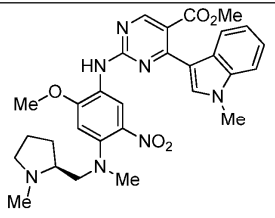
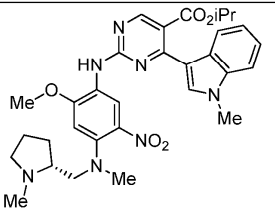
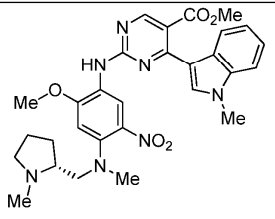
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 22, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения Q1.

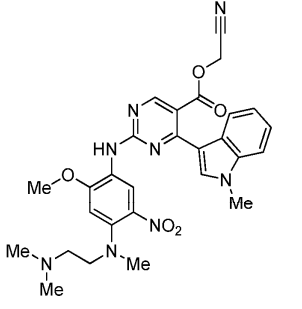
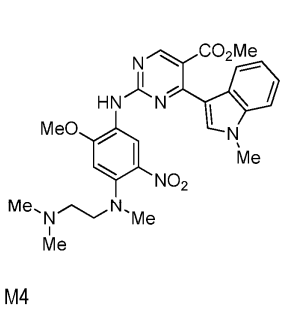
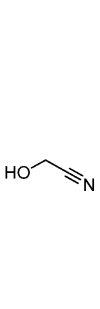
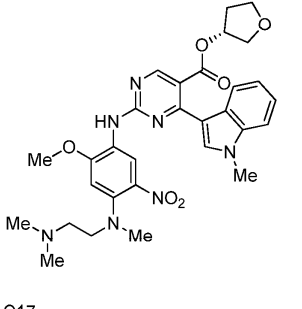
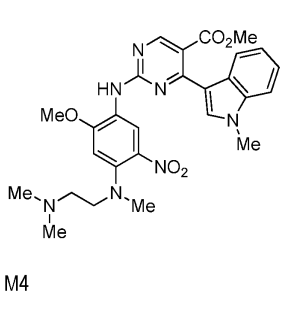
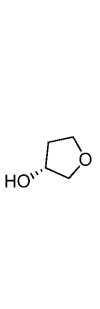
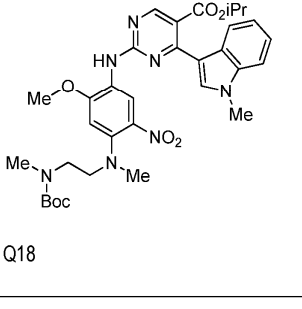
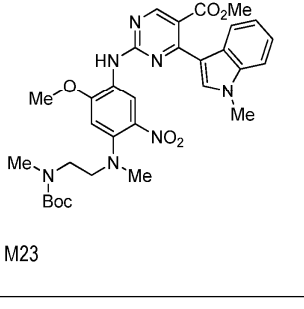
Таблица 22

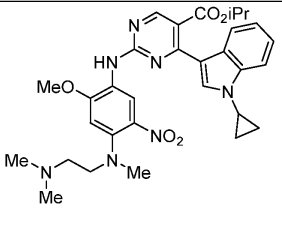
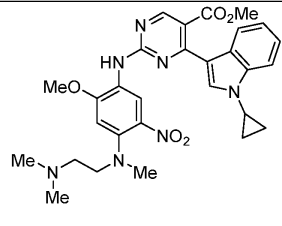
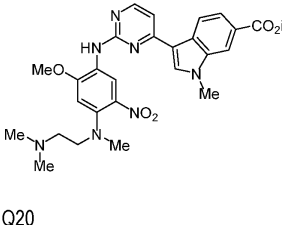
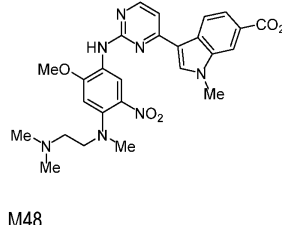
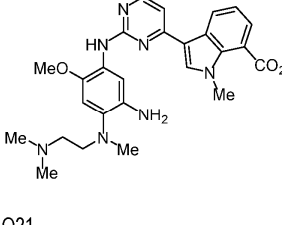
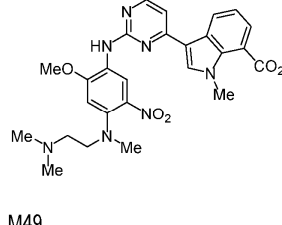
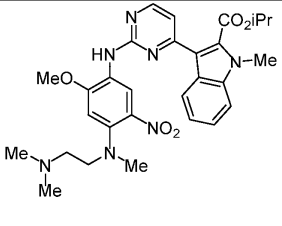
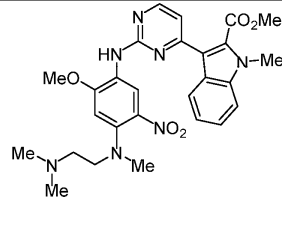
| Промежуточное соединение Q | Сложный эфир | Спирт |
|----------------------------|--------------|-------|
| <br>Q2                     | <br>M4       | iPrOH |
| <br>Q3                     | <br>M4       |       |
| <br>Q4                     | <br>M4       |       |

|                                                                                              |                                                                                               |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Q5</p>  |  <p>M4</p>  |  <p>HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub></p>                |
|  <p>Q6</p>  |  <p>M4</p>  |  <p>HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub></p> |
|  <p>Q8</p> |  <p>M5</p> | iPrOH                                                                                                                                                     |

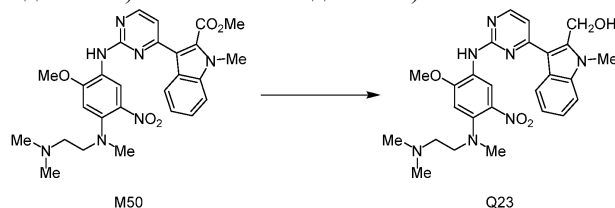
|                                                                                               |                                                                                                |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Q9</p>   |  <p>M4</p>   |  |
|  <p>Q10</p>  |  <p>M4</p>   |  |
|  <p>Q11</p> |  <p>M16</p> | <p>iPrOH</p>                                                                        |

|                                                                                                |                                                                                                 |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|  <p>Q12</p>   |  <p>M18</p>   | iPrOH |
|  <p>Q13</p>   |  <p>M20</p>   | iPrOH |
|  <p>Q14</p>  |  <p>M21</p>  | iPrOH |
|  <p>Q15</p> |  <p>M22</p> | iPrOH |

|                                                                                               |                                                                                                |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>Q16</p>  |  <p>M4</p>   |  |
|  <p>Q17</p>  |  <p>M4</p>   |  |
|  <p>Q18</p> |  <p>M23</p> | <p>iPrOH</p>                                                                        |

|                                                                                            |                                                                                             |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <br>Q19   | <br>M45   | iPrOH |
| <br>Q20   | <br>M48   | iPrOH |
| <br>Q21   | <br>M49   | iPrOH |
| <br>Q22 | <br>M50 | iPrOH |

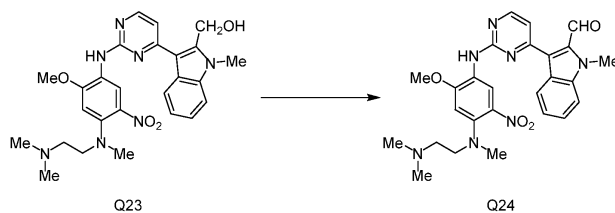
Промежуточное соединение Q23. 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)метанол



К смеси метил-3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилата (M50) (533 мг, 1 ммоль) в ДХМ (20 мл) при -78°C прибавили по каплям DIBAL (1 М в ДХМ, 3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч до прибавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагирования ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии (25% MeOH/ДХМ) с получением 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-ил)метанола (Q23) в виде красного твердого вещества.

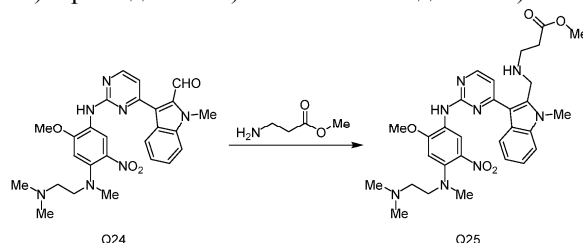
Промежуточное соединение Q24. 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбальдегида





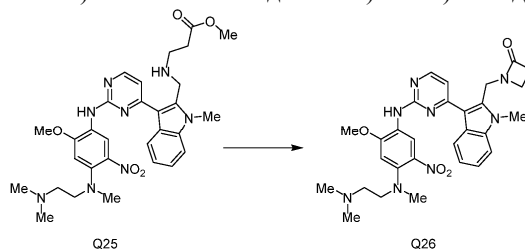
К перемешиваемому раствору ДМСО (77 мг, 0,99 ммоль) в ДХМ (3 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям прибавили оксалилхлорид (2 М в ДХМ, 0,25 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Последовательно прибавили смесь 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-ил)метанола (170 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. К полученной смеси прибавили ТЕА (100 мг, 0,99 ммоль) с последующим нагреванием до комн. темп. К смеси прибавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, которую затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (25% MeOH/ДХМ) с получением 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбальдегида (Q24) в виде красного твердого вещества.

Промежуточное соединение Q25. Метил-3-(((3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)амино)пропаноат



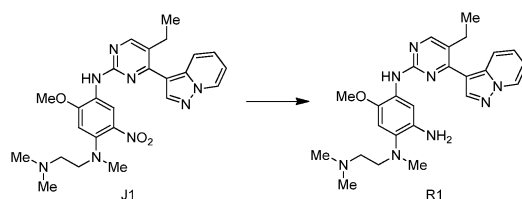
К метил-3-аминопропаноат гидрохлориду (58 мг, 0,42 ммоль) в ДХЭ (5 мл) прибавили ТЕА (42 мг, 0,42 ммоль) и перемешивали смесь при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. После охлаждения прибавили 3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-карбальдегид (Q24) (140 мг, 0,28 ммоль) и перемешивали смесь при комн. темп. в течение 1 ч. Последовательно к смеси прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, которую затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (20% MeOH/ДХМ) с получением метил-3-(((3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)амино)пропаноата (Q25) в виде красного твердого вещества.

Промежуточное соединение Q26. 1-(((3-(2-((4-((2-(Диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)азетидин-2-он



К метил-3-(((3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)амино)пропаноату (Q25) (159 мг, 0,27 ммоль) в ДХЭ (3 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  прибавили триметилалюминий (2 М в PhMe, 0,13 мл). Последовательно нагрели смесь до  $90^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения прибавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали полученную смесь ДХМ. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью флэш-хроматографии (25% MeOH/ДХМ) с получением 1-(((3-(2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-2-ил)метил)азетидин-2-она (Q26) в виде красного твердого вещества.

Промежуточное соединение R1. N1-(2-(Диметиламино)этил)-N4-(5-этил-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триамин

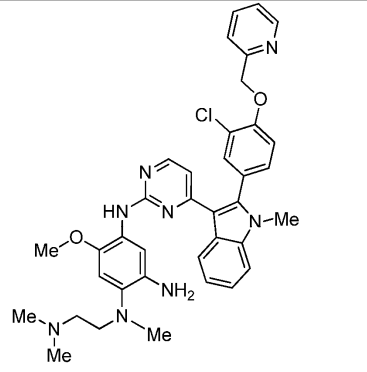
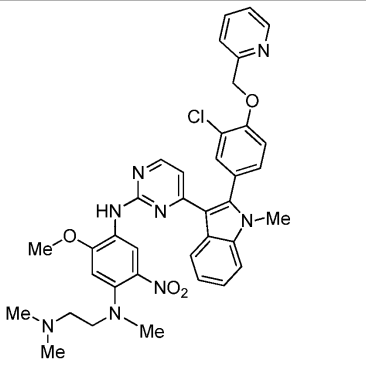
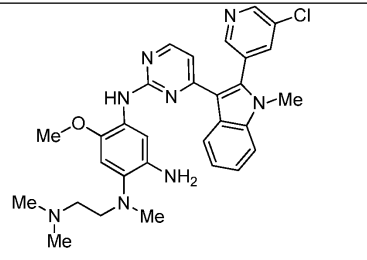
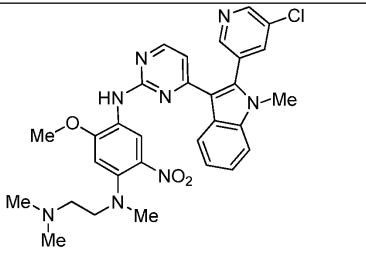
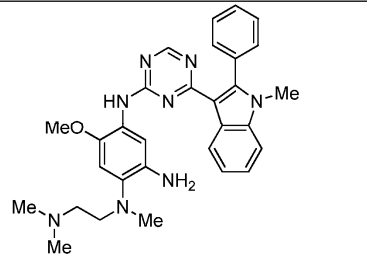
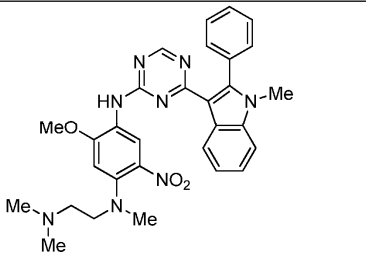


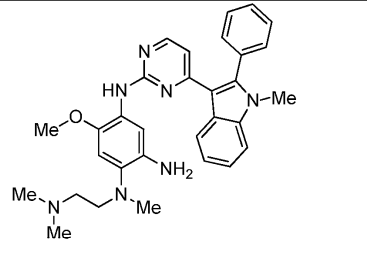
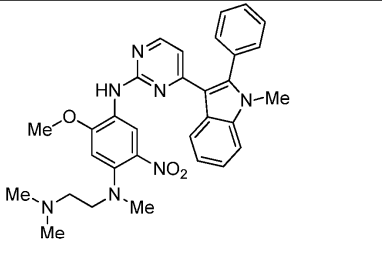
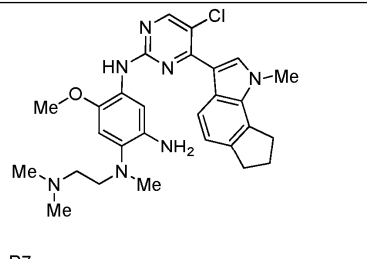
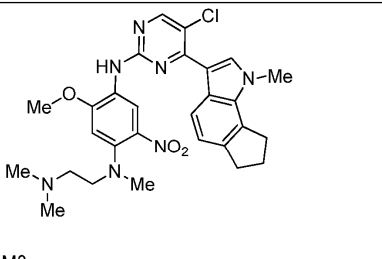
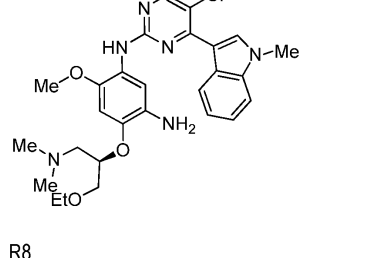
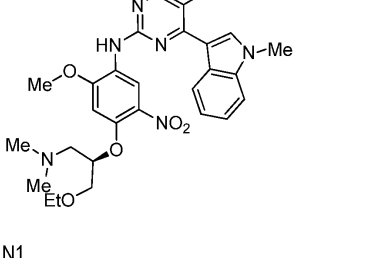
Раствор N1-(2-(диметиламино)этил)-N4-(5-этил-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-5-метокси-N1-метил-2-нитробензол-1,4-диамина (J1) (69 мг, 0,14 ммоль) в ацетоне (1,4 мл) обработали порошком цинка (37 мг, 0,56 ммоль) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (0,2 мл, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Затем смесь отфильтровали через слой целита и собранные твердые вещества промыли MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением N1-(2-(диметиламино)этил)-N4-(5-этил-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триамина (R1).

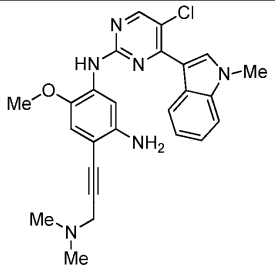
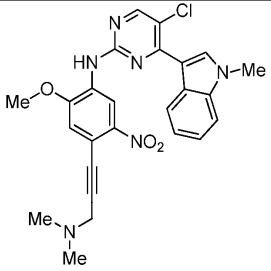
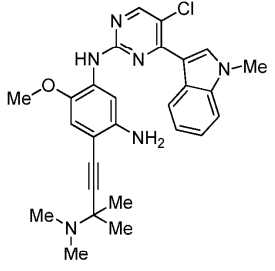
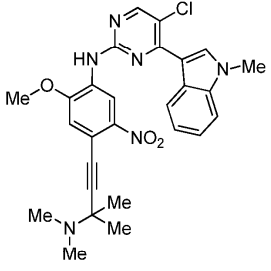
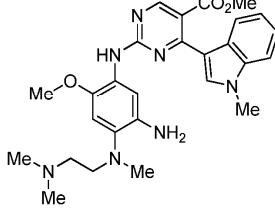
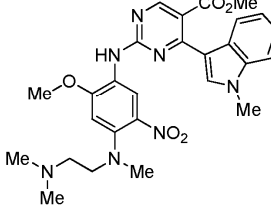
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 23, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения R1.

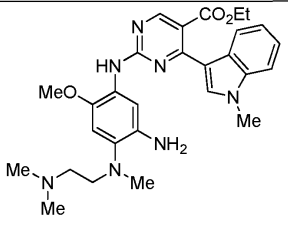
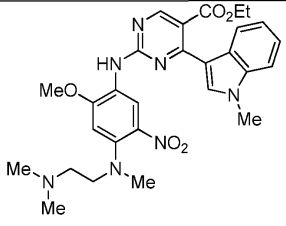
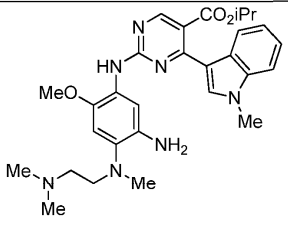
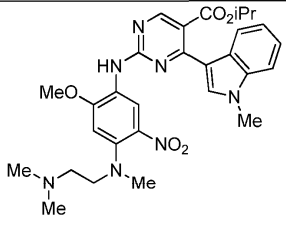
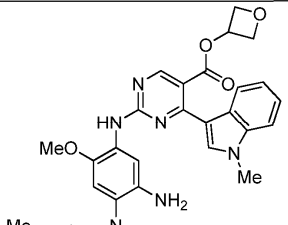
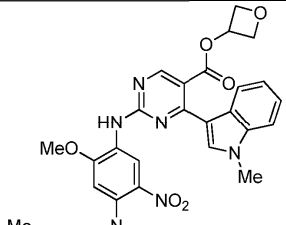
Таблица 23

| Промежуточное соединение R            | Нитросоединение                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">R2</p> | <p style="text-align: center;">M1</p> |

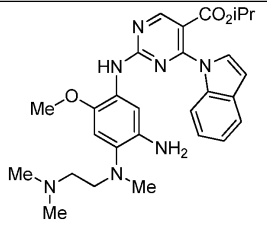
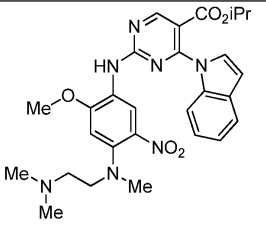
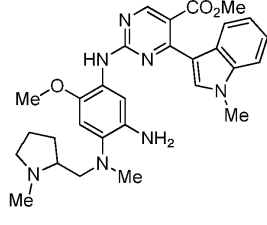
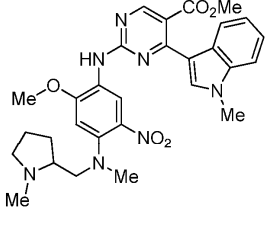
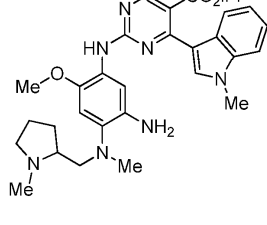
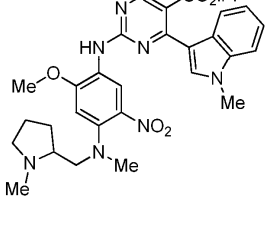
|                                                                                              |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R3</p>  |  <p>J2</p>  |
|  <p>R4</p>  |  <p>J3</p>  |
|  <p>R5</p> |  <p>M2</p> |

|                                                                                              |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R6</p>  |  <p>J4</p>  |
|  <p>R7</p>  |  <p>M3</p>  |
|  <p>R8</p> |  <p>N1</p> |

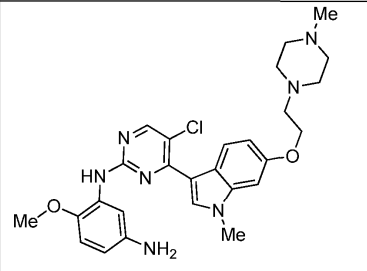
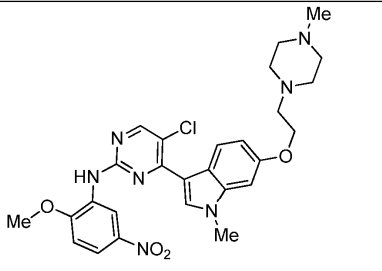
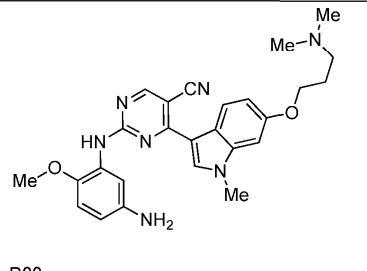
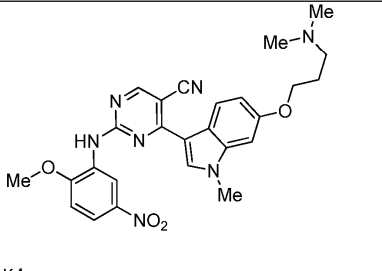
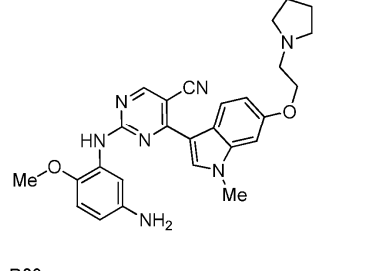
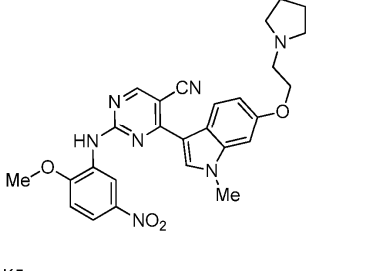
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R9</p>   |  <p>O1</p>  |
|  <p>R10</p>  |  <p>O2</p>  |
|  <p>R11</p> |  <p>M4</p> |

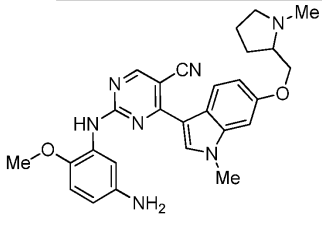
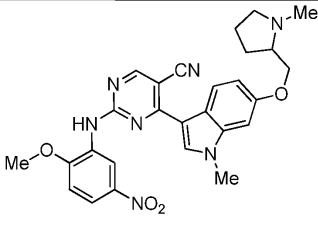
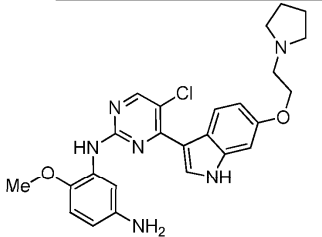
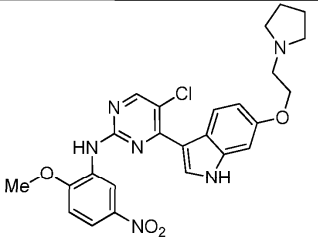
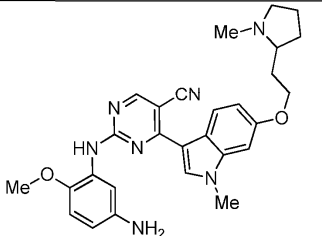
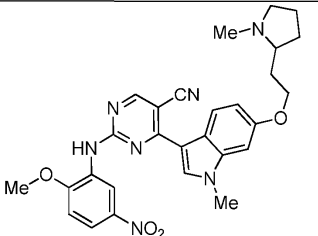
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R12</p>  |  <p>Q1</p>  |
|  <p>R13</p>  |  <p>Q2</p>  |
|  <p>R14</p> |  <p>Q3</p> |

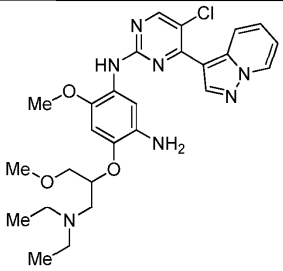
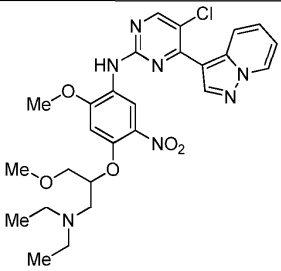
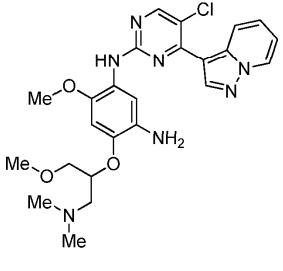
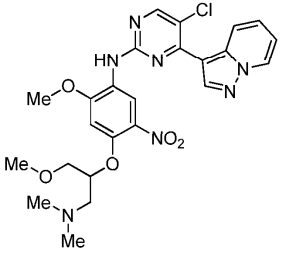
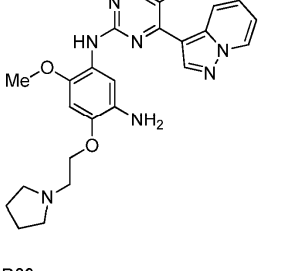
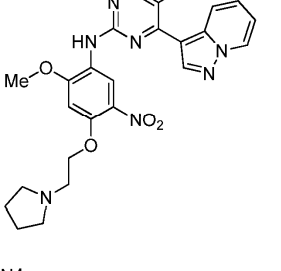
|            |           |
|------------|-----------|
| <p>R15</p> | <p>Q4</p> |
| <p>R16</p> | <p>Q5</p> |
| <p>R17</p> | <p>Q6</p> |

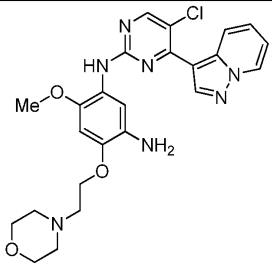
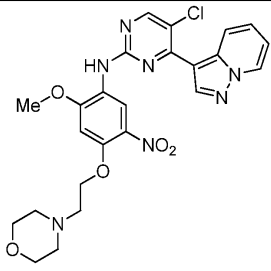
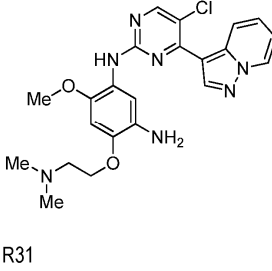
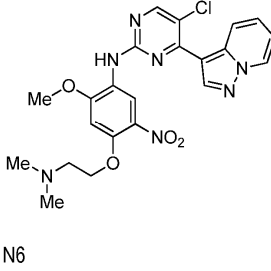
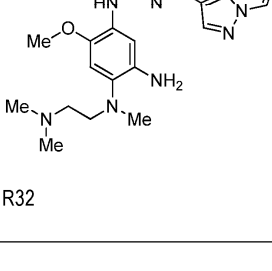
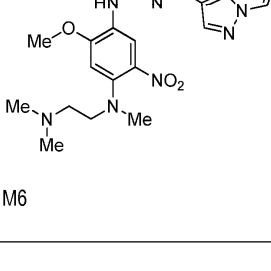
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R18</p>  |  <p>M24</p> |
|  <p>R19</p>  |  <p>M5</p>  |
|  <p>R20</p> |  <p>Q8</p> |

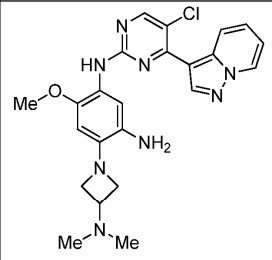
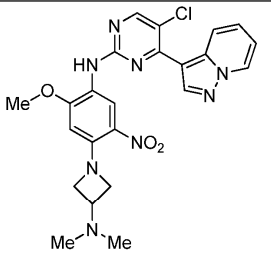
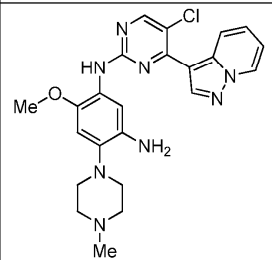
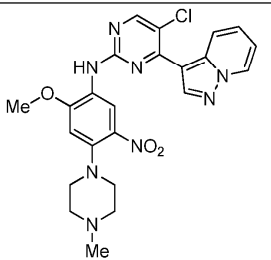
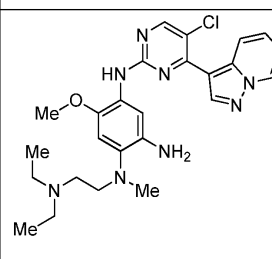
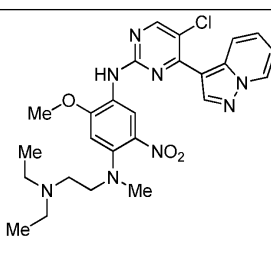


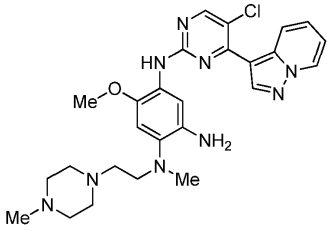
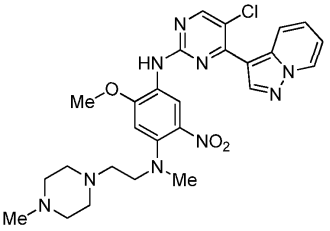
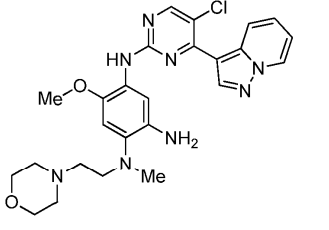
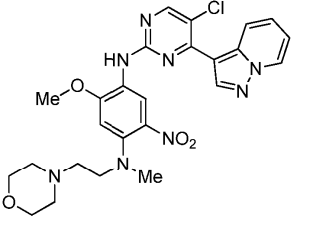
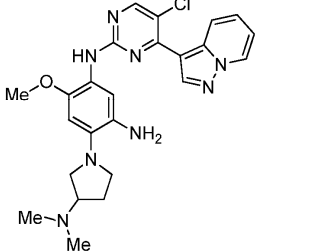
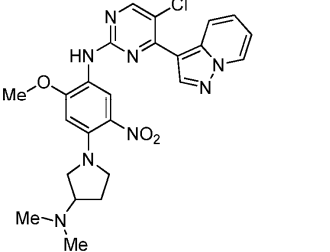
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R21</p>  |  <p>J5</p>  |
|  <p>R22</p>  |  <p>K4</p>  |
|  <p>R23</p> |  <p>K5</p> |

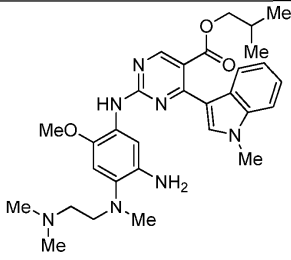
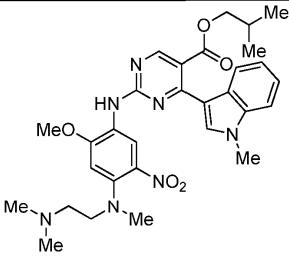
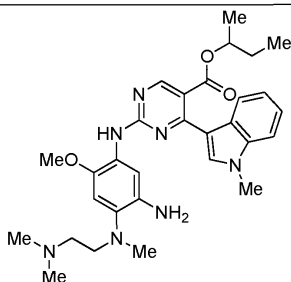
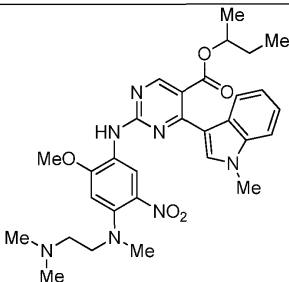
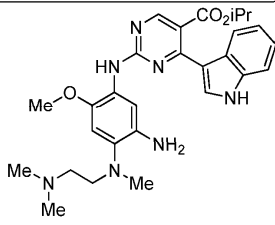
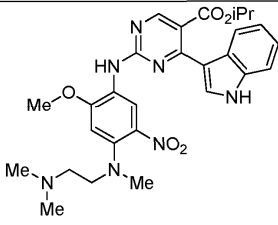
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R24</p>  |  <p>K6</p>  |
|  <p>R25</p>  |  <p>K7</p>  |
|  <p>R26</p> |  <p>K8</p> |

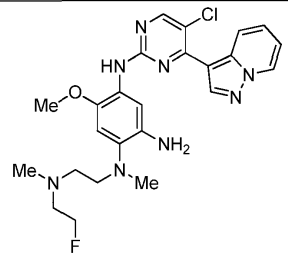
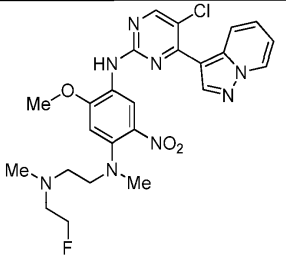
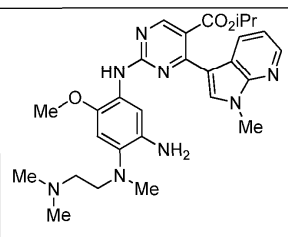
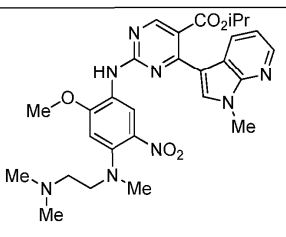
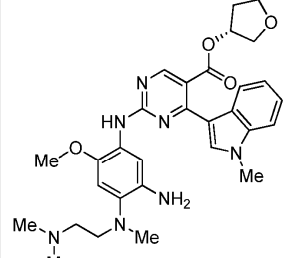
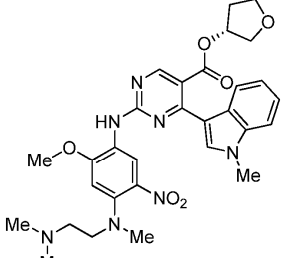
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R27</p>  |  <p>N2</p>  |
|  <p>R28</p>  |  <p>N3</p>  |
|  <p>R29</p> |  <p>N4</p> |

|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R30</p>  |  <p>N5</p>  |
|  <p>R31</p>  |  <p>N6</p>  |
|  <p>R32</p> |  <p>M6</p> |

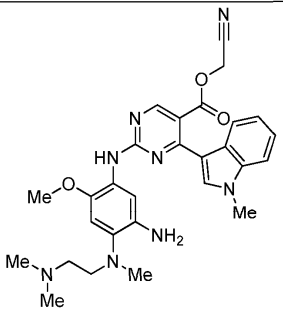
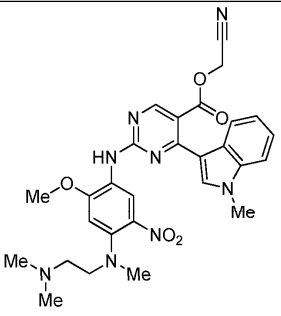
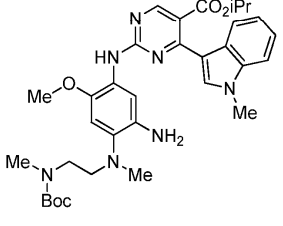
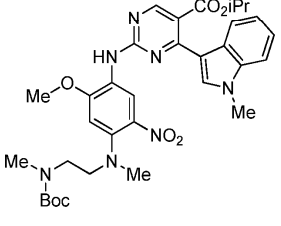
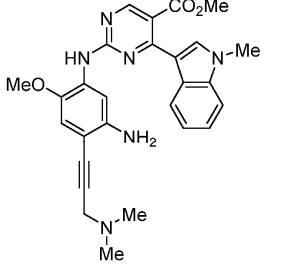
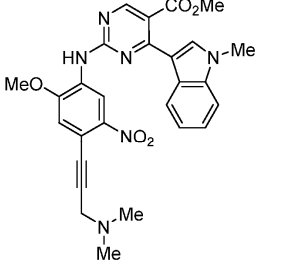
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R33</p>  |  <p>M7</p>  |
|  <p>R34</p>  |  <p>M8</p>  |
|  <p>R35</p> |  <p>M9</p> |

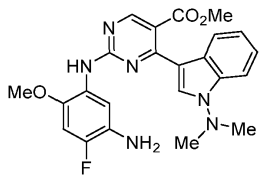
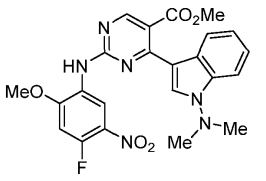
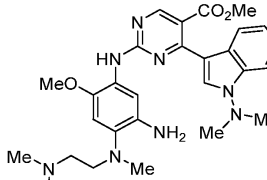
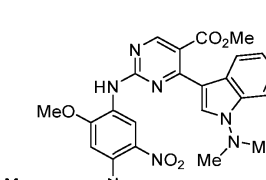
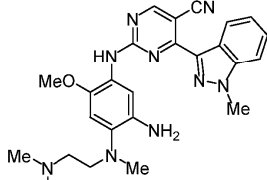
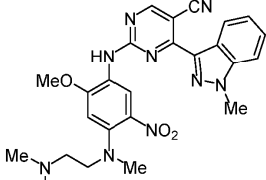
|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R36</p>  |  <p>M10</p>  |
|  <p>R37</p>  |  <p>M11</p>  |
|  <p>R38</p> |  <p>M12</p> |

|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R39</p>  |  <p>Q9</p>   |
|  <p>R40</p>  |  <p>Q10</p>  |
|  <p>R41</p> |  <p>Q11</p> |

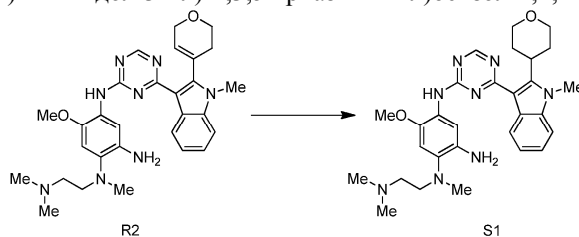
|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R42</p>  |  <p>P1</p>   |
|  <p>R43</p>  |  <p>Q13</p>  |
|  <p>R44</p> |  <p>Q17</p> |



|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R45</p>  |  <p>Q16</p> |
|  <p>R46</p>  |  <p>Q18</p> |
|  <p>R47</p> |  <p>O3</p> |

|                                                                                              |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>R48</p> |  <p>K28</p> |
|  <p>R49</p> |  <p>M42</p> |
|  <p>R50</p> |  <p>M57</p> |

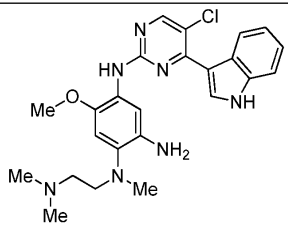
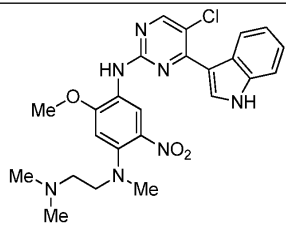
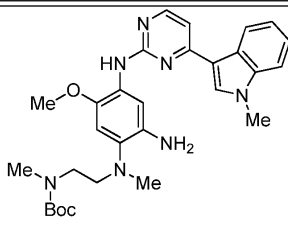
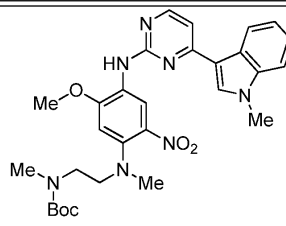
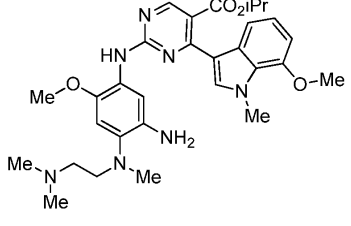
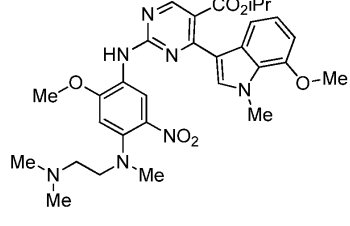
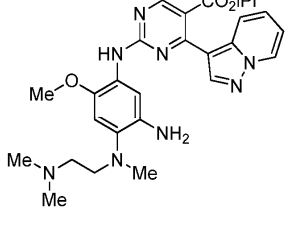
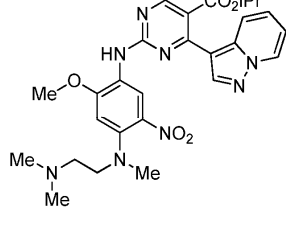
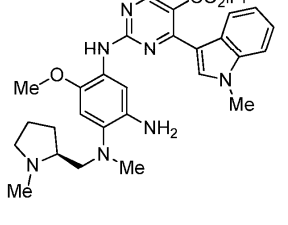
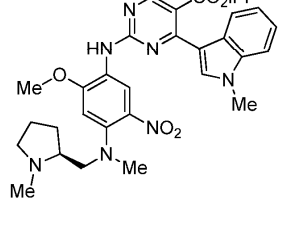
Промежуточное соединение S1. N1-(2-(Диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-N4-(4-(1-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензол-1,2,4-триамин

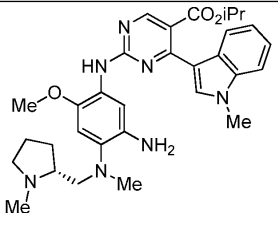
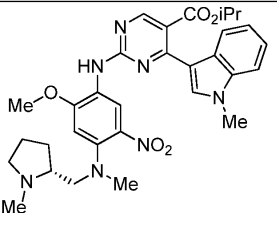
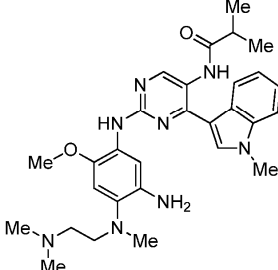
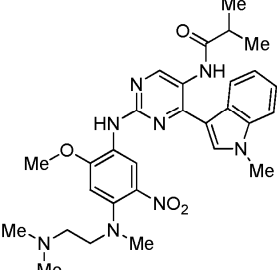
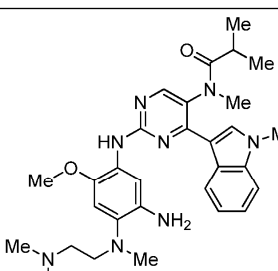
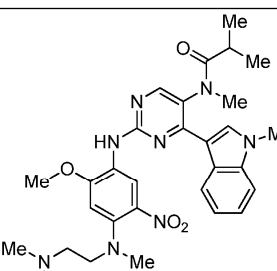


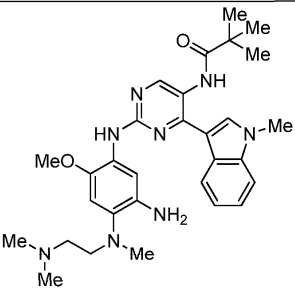
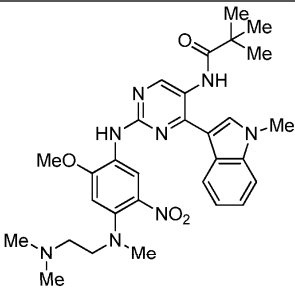
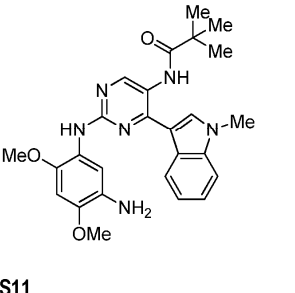
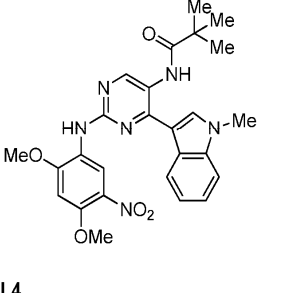
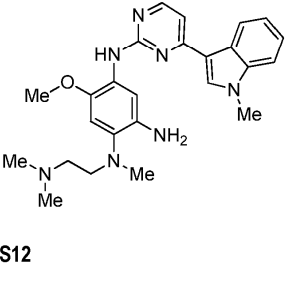
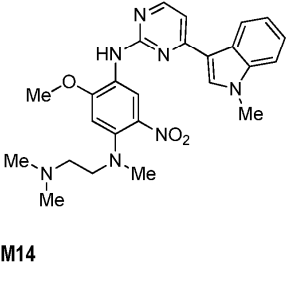
В микроволновую пробирку прибавили N4-(4-(2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триамин (R2) (79 мг, 0,15 ммоль), MeOH (1,0 мл), палладий-на-угле (10 мас.%, 85 мг, 0,08 ммоль) и формиат аммония (93 мг, 1,5 ммоль). Полученную смесь поместили в микроволновую печь на 60 мин при 80°C. Затем смесь отфильтровали через слой целита и промыли 20% MeOH в ДХМ. Фильтрат концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0→10% MeOH/ДХМ) с получением N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метил-N4-(4-(1-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)бензол-1,2,4-триамина (S1) в виде красного вязкого масла.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 24, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения S1.

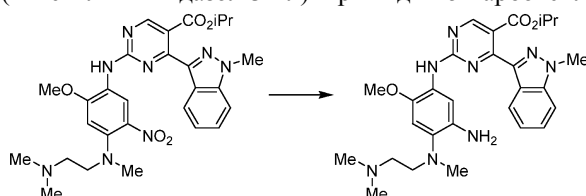
Таблица 24

| Промежуточное соединение S                                                                           | Нитросоединение                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>S2</b></p>   |  <p><b>M13</b></p>   |
|  <p><b>S3</b></p>   |  <p><b>M15</b></p>   |
|  <p><b>S4</b></p>  |  <p><b>M17</b></p>  |
|  <p><b>S5</b></p> |  <p><b>Q12</b></p> |
|  <p><b>S6</b></p> |  <p><b>Q14</b></p> |

|                                                                                                     |                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>S7</b></p>  |  <p><b>Q15</b></p>  |
|  <p><b>S8</b></p>  |  <p><b>M25</b></p>  |
|  <p><b>S9</b></p> |  <p><b>M26</b></p> |

|                                                                                                      |                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p><b>S10</b></p>  |  <p><b>M27</b></p>  |
|  <p><b>S11</b></p>  |  <p><b>L4</b></p>   |
|  <p><b>S12</b></p> |  <p><b>M14</b></p> |

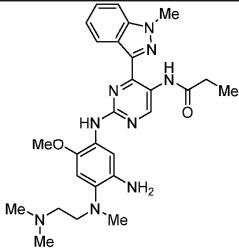
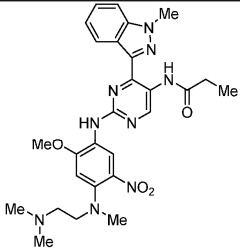
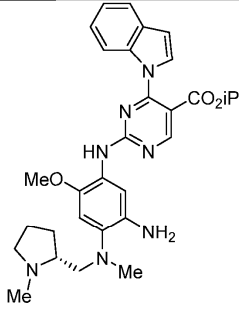
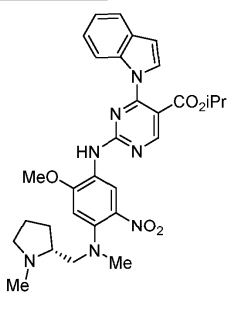
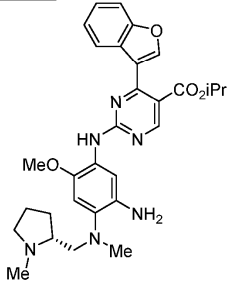
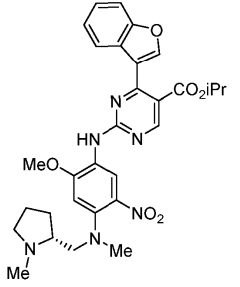
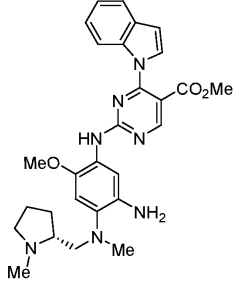
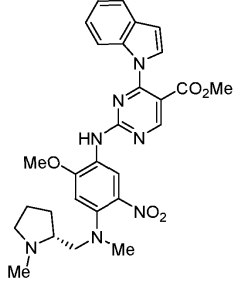
Промежуточное соединение T1. Изопропил-2-((5-амино-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат

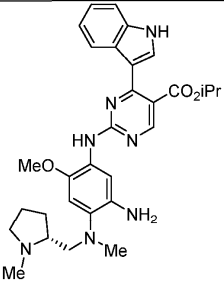
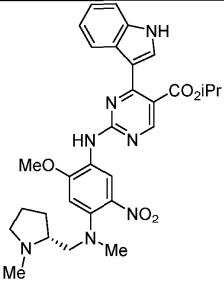
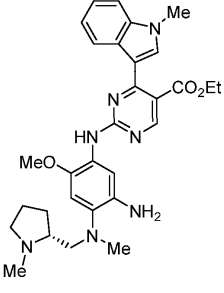
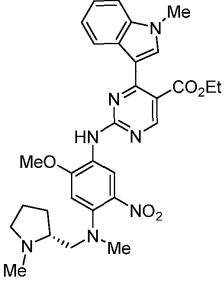
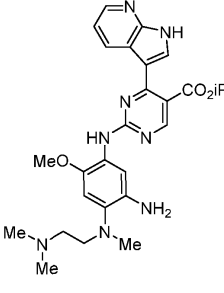
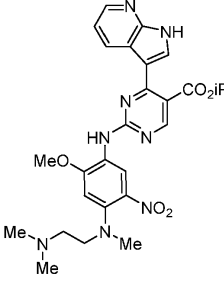


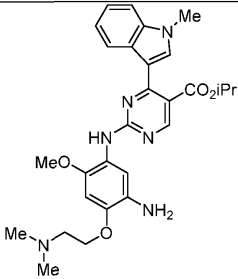
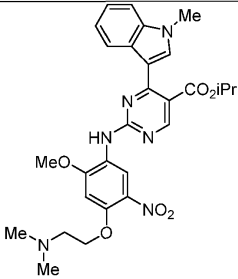
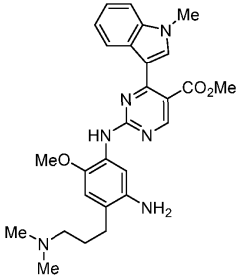
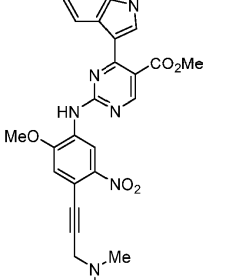
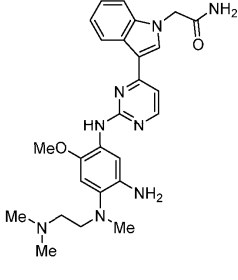
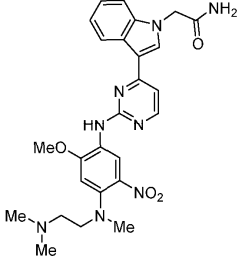
К раствору изопропил-2-((4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метокси-5-нитрофенил)амино)-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата (M28) (70 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,2 мл) прибавили Pd/C (10 мас.%, 13 мг, 0,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере водорода в течение 1 ч. Последовательно смесь разбавили ДХМ (5 мл) и затем отфильтровали через слой целита, промывая дополнительным ДХМ (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением изопропил-2-((5-амино-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата в виде желтого остатка.

Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 25, были синтезированы способом, аналогичным синтезу промежуточного соединения R1.

Таблица 25

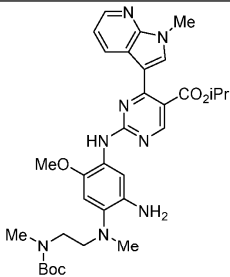
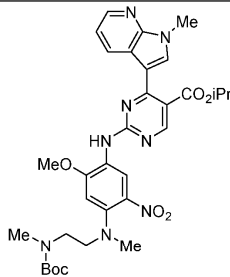
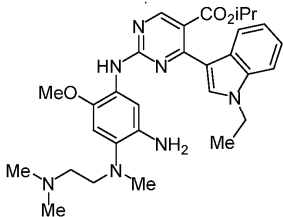
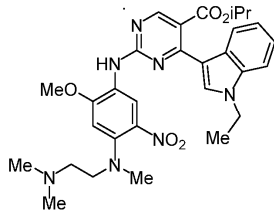
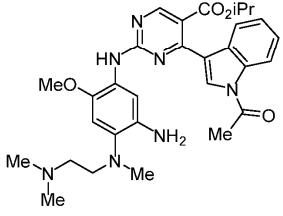
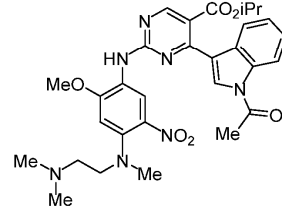
| Промежуточное соединение T                                                                    | Нитросоединение                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T2</p>   |  <p>M29</p>   |
|  <p>T3</p>   |  <p>M30</p>   |
|  <p>T4</p> |  <p>M31</p> |
|  <p>T5</p> |  <p>M32</p> |

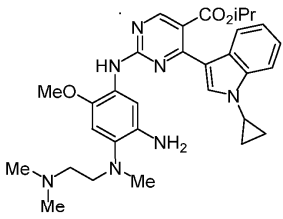
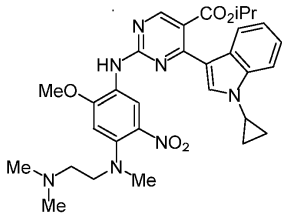
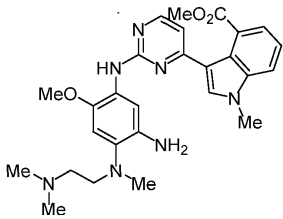
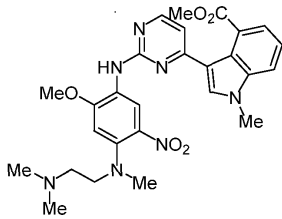
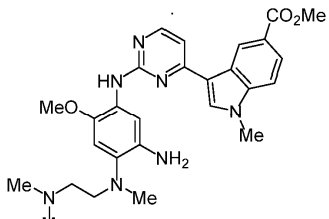
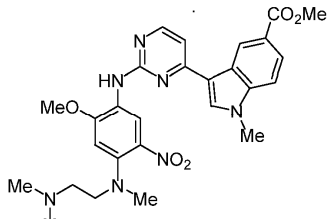
|                                                                                              |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T6</p>  |  <p>M33</p>  |
|  <p>T7</p>  |  <p>M34</p>  |
|  <p>T8</p> |  <p>M35</p> |

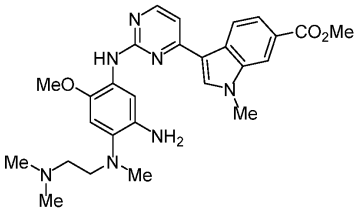
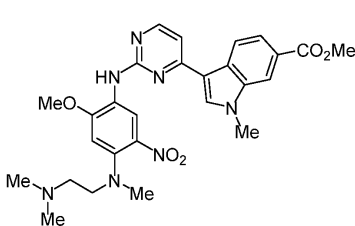
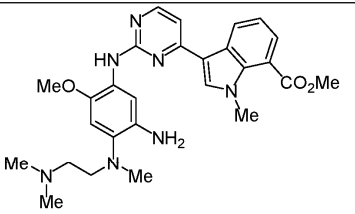
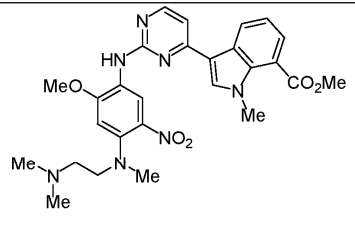
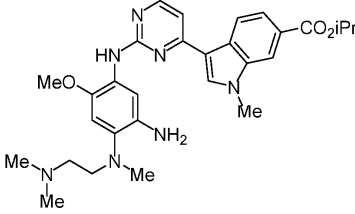
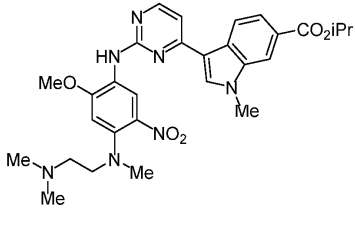
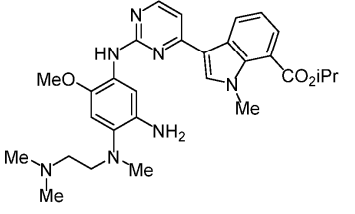
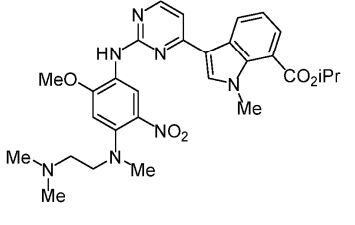
|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T9</p>   |  <p>M36</p>  |
|  <p>T10</p>  |  <p>O3</p>   |
|  <p>T11</p> |  <p>M37</p> |



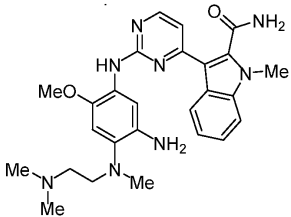
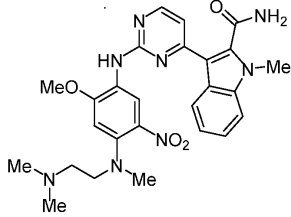
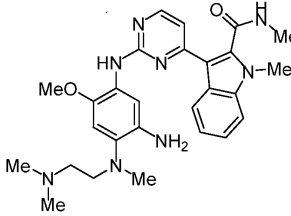
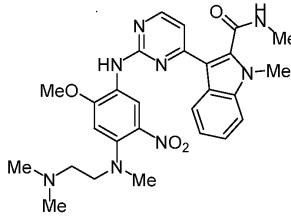
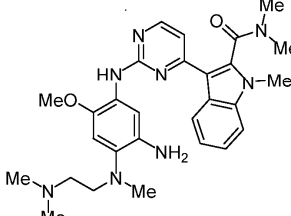
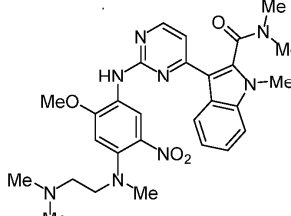
|            |            |
|------------|------------|
| <p>T12</p> | <p>M38</p> |
| <p>T13</p> | <p>M39</p> |
| <p>T14</p> | <p>M40</p> |

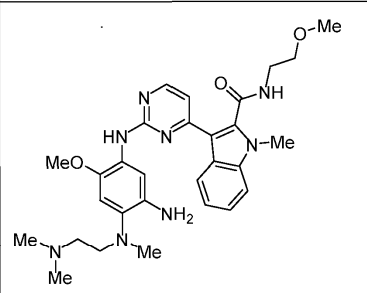
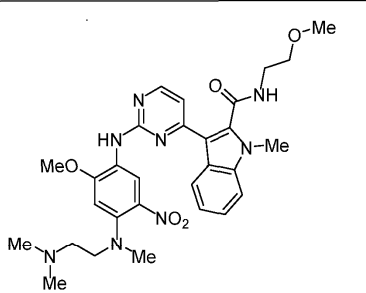
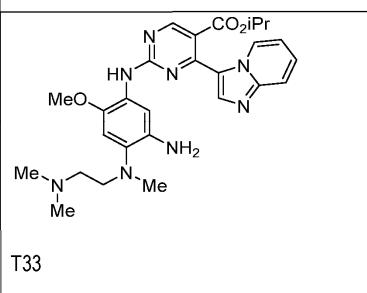
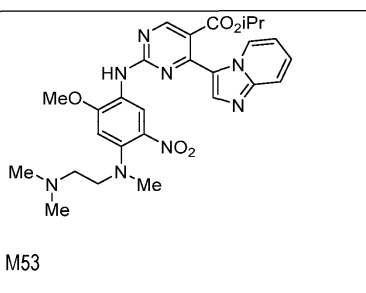
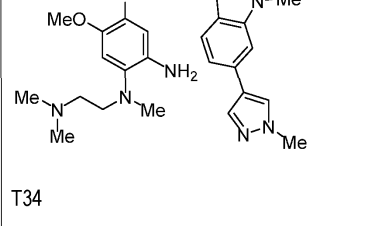
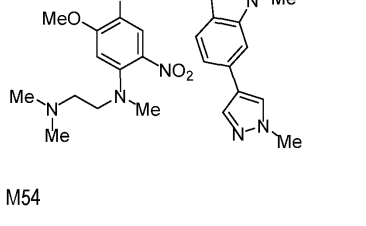
|                                                                                               |                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T15</p>  |  <p>M41</p> |
|  <p>T16</p>  |  <p>M43</p> |
|  <p>T17</p> |  <p>10</p> |

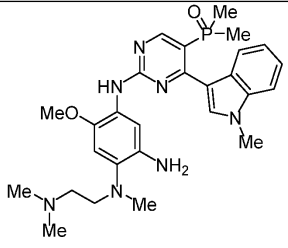
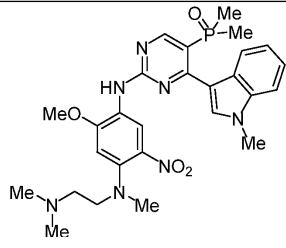
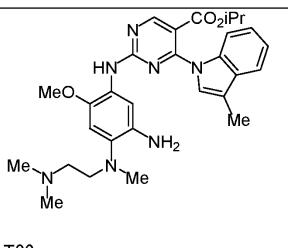
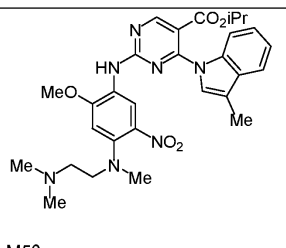
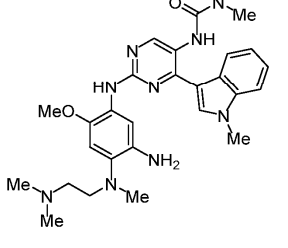
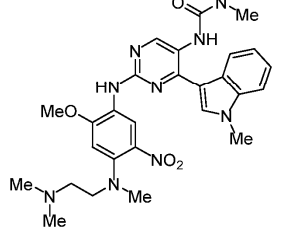
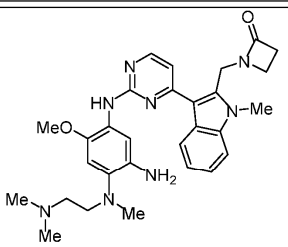
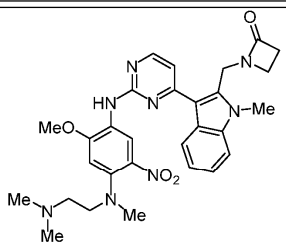
|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T18</p>  |  <p>Q19</p>  |
|  <p>T19</p>  |  <p>M46</p>  |
|  <p>T20</p> |  <p>M47</p> |

|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T21</p>   |  <p>M48</p>   |
|  <p>T22</p>   |  <p>M49</p>   |
|  <p>T23</p>  |  <p>Q20</p>  |
|  <p>T24</p> |  <p>Q21</p> |

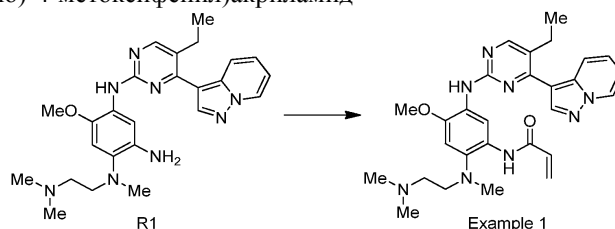
|            |            |
|------------|------------|
| <p>T25</p> | <p>M50</p> |
| <p>T26</p> | <p>Q22</p> |
| <p>T27</p> | <p>M51</p> |
| <p>T28</p> | <p>M52</p> |

|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T29</p>  |  <p>L9</p>   |
|  <p>T30</p>  |  <p>L10</p>  |
|  <p>T31</p> |  <p>L11</p> |

|                                                                                               |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T32</p>  |  <p>L12</p>  |
|  <p>T33</p>  |  <p>M53</p>  |
|  <p>T34</p> |  <p>M54</p> |

|                                                                                                |                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>T35</p>   |  <p>M55</p>   |
|  <p>T36</p>   |  <p>M56</p>   |
|  <p>T37</p>  |  <p>M58</p>  |
|  <p>T38</p> |  <p>Q26</p> |

Пример 1. N-(2-((2-(Диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-этил-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид

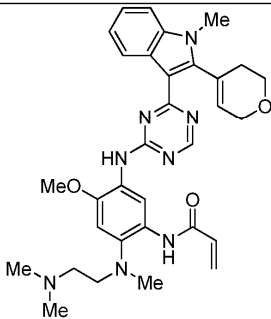
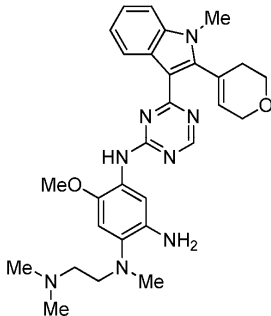


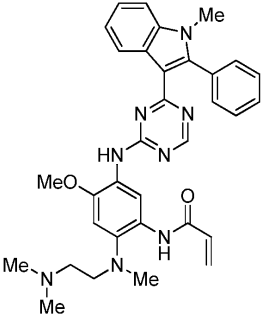
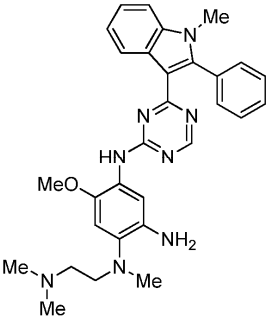
Раствор N1-(2-(диметиламино)этил)-N4-(5-этил-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-5-метокси-N<sup>1</sup>-метилбензол-1,2,4-триамина (R1) (64 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1,4 мл) обработали EDCI (54 мг, 0,28 ммоль), основанием Хунига (73 мкл 0,42 ммоль) и акриловой кислотой (19 мкл 0,28 ммоль). Смесь концентрировали в вакууме и продукт очистили с помощью препаративной ТСХ (5% MeOH/ДХМ) с получением N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-этил-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида (пример 1) в виде оранжевого твердого вещества. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,01 (уш. с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,50 (дт, J=6,9, 1,1 Гц, 1H), 8,40 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,24-6,41 (м, 2H), 5,66 (дд, J=9,9, 1,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,85-2,91 (м, 2H), 2,81 (к, J=7,4 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,27-2,31 (м, 3H), 2,25 (с, 6H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЭС-МС m/z: 515,2 [M+H]<sup>+</sup>.

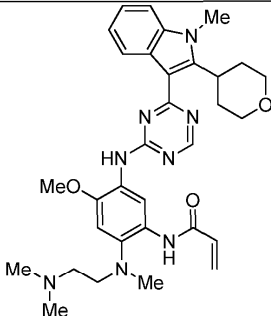
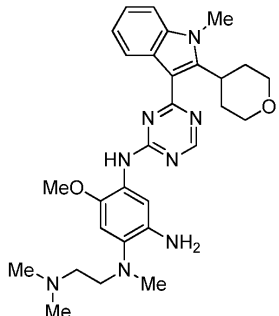


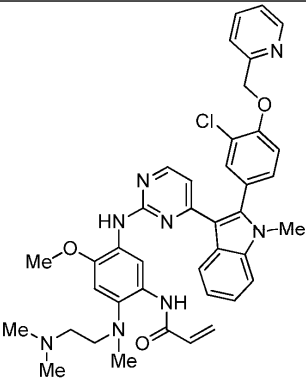
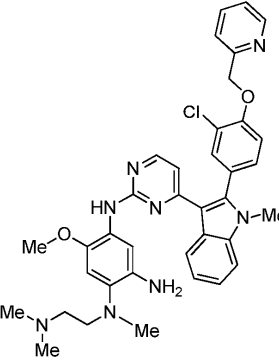
Следующие примеры соединений, проиллюстрированные в табл. 26, были синтезированы способом, аналогичным синтезу примера 1.

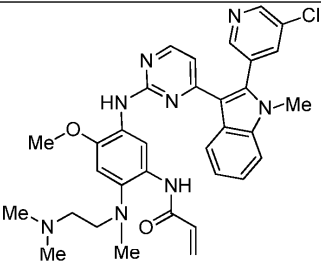
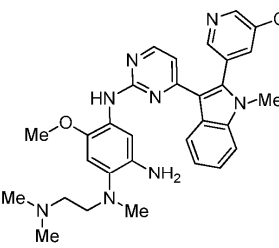
Таблица 26

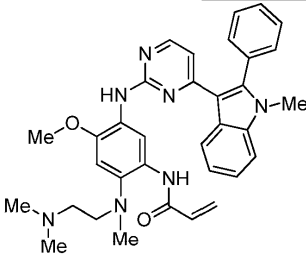
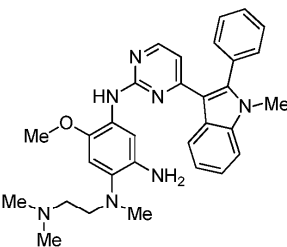
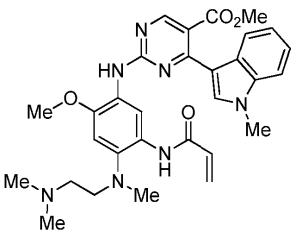
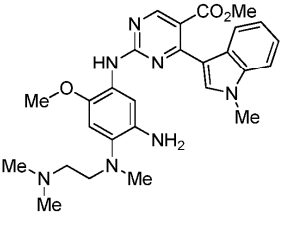
| Пр<br>им<br>ер | Соединение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Аминосоединение                                                                              |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2              |  <p><i>N</i>-(5-((4-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-метил-1H-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,09 (уш. с., 1H), 9,46 (уш. с., 1H), 8,74-8,80 (м, 1H), 8,66 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,46 (уш. с., 1H), 7,20-7,37 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,41 (д, <math>J = 16,8</math> Гц, 1H), 6,24-6,35 (м, 1H), 5,81 (уш. с., 1H), 5,62-5,70 (м, 1H), 4,40 (д, <math>J = 2,3</math> Гц, 2H), 4,02 (уш. с., 2H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 2,82-2,95 (м, 2H), 2,72 (с, 3H),</p> |  <p>R2</p> |

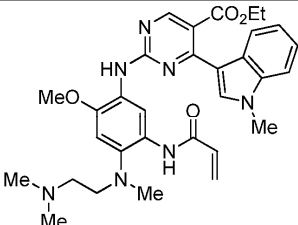
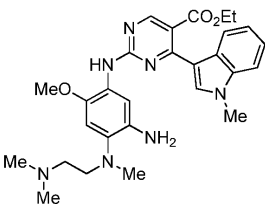
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | 2,47 (уш. с., 2H), 2,24-2,34 (м, 8H) ЭС-МС m/z: 583,5 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                              |
| 3 |  <p><i>N</i>-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-фенил-1H-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,04 (уш. с., 1H), 9,34 (уш. с., 1H), 8,66 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 8,59 (уш. с., 1H), 7,37-7,48 (м, 6H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,35-6,44 (м, 1H), 6,23-6,34 (м, 1H), 5,64-5,73 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,86 (т, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,30 (шир. м, 2H), 2,26 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 577,3 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R5</p> |

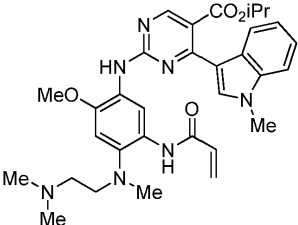
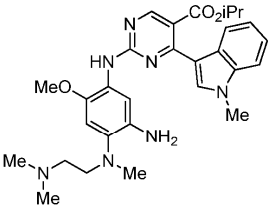
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                              |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |  <p><i>N</i>-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (ТФК соль) (CDCl<sub>3</sub>) δ 11,14 (уш. с., 1H), 9,04 (с, 1H), 8,86 (уш. с., 1H), 8,59 (уш. с., 1H), 8,39 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 3H), 7,17 (уш. с., 1H), 6,85 (дд, <i>J</i> = 16,8, 10,3 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,35 (д, <i>J</i> = 16,3 Гц, 1H), 5,70 (д, <i>J</i> = 10, 9 Гц, 1H), 4,91 (уш. с., 1H), 3,97 (шир.м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,30-3,34 (м, 2H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,22 (уш. с., 32), 2,85 (с, 6H), 2,68 (с, 3H), 2,23 (уш. с., 2H), 1,67 (д, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H)</p> <p>ЭС-МС <i>m/z</i>: 585,3 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>S1</p> |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |  <p>N-((4-((2-(3-хлор-4-(пиридин-2-илметокси)фенил)-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>): <math>\delta</math> 8,50-8,64 (м, 2H), 8,31 (д, <math>J=7,9</math> Гц, 1H), 8,10 (д, <math>J=5,4</math> Гц, 1H), 7,95 (тд, <math>J=7,7</math>, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (д, <math>J=7,9,9</math> Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 2H), 7,41-7,46 (м, 1H), 7,37-7,41 (м, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,29 (ддд, <math>J=8,3</math>, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,18 (тд, <math>J=7,6</math>, 0,9 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,38-6,52 (м, 3H), 5,81-5,90 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,48 (уш. с., 2H), 3,26 (уш. с., 2H), 2,85 (уш. с., 6H), 2,71 (с, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 717,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R3</p> |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

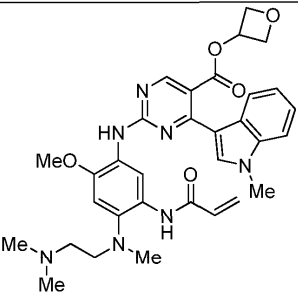
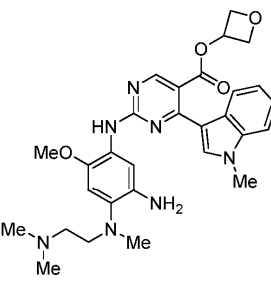
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                              |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 |  <p>N-(5-((4-(2-(5-хлорпиридин-3-ил)-1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 9,99-10,04 (м, 1H), 10,01 (уш. с., 1H), 9,45-9,48 (м, 1H), 9,45-9,48 (м, 1H), 9,45-9,48 (м, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,65 (д, <math>J=2,4</math> Гц, 1H), 8,56 (д, <math>J=1,8</math> Гц, 1H), 8,34 (д, <math>J=5,3</math> Гц, 1H), 8,29 (д, <math>J=7,8</math> Гц, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,42 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,50 (д, <math>J=5,3</math> Гц, 1H), 6,26-6,45 (м, 2H), 5,67 (дд, <math>J=9,9, 1,8</math> Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 2,90 (т, <math>J=5,6</math> Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 8H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 611,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R4</p> |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

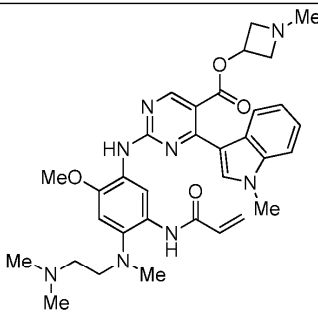
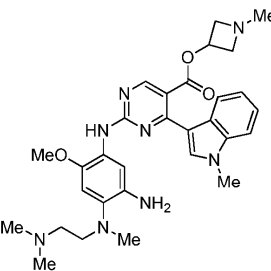
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |  <p>N-(2-((2-<br/>(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-<br/>метокси-5-((4-(1-метил-2-фенил-1H-<br/>индол-3-ил)пиримидин-2-<br/>ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math>: 9,93 (уш. с., 1H),<br/>9,40 (с, 1H), 8,28-8,55 (м, 1H), 7,88-8,15<br/>(м, 1H), 7,38-7,42 (м, 4H), 7,16-7,35 (м,<br/>5H), 6,70 (с, 1H), 6,16-6,34 (м, 2H), 6,07<br/>(д, <math>J=5,4</math> Гц, 1H), 5,56 (дд, <math>J=9,7</math>, 2,0 Гц,<br/>1H), 3,79 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 2,80 (т,<br/><math>J=5,6</math> Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,15-2,27 (м,<br/>9H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 576,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R6</p>    |
| 8 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  <p>R11</p> |

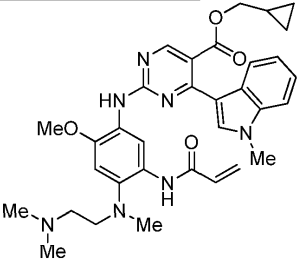
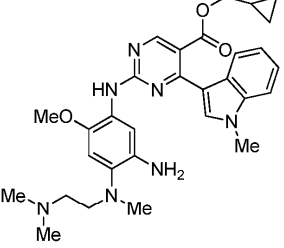
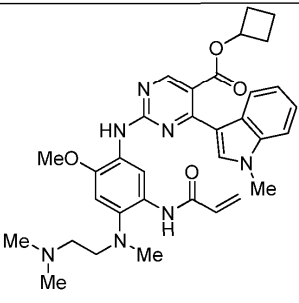
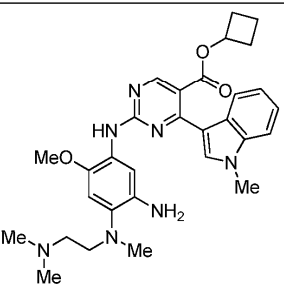
|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | <p>метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,19 (уш. с., 1 H), 9,79 (с, 1 H), 8,92 (с, 1 H), 8,82 (уш. с., 1 H), 7,94 (с, 1 H), 7,53 (д, <math>J=12,42</math> Гц, 1 H), 7,36 (д, <math>J=7,71</math> Гц, 1 H), 7,19 - 7,31 (м, 2 H), 6,81 (с, 1 H), 6,44 - 6,53 (м, 1 H), 6,38 (д, <math>J=8,78</math> Гц, 1 H), 5,71 - 5,77 (м, 1 H), 3,98 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 3,65 (с, 3 H), 2,90 (уш. с., 2 H), 2,69 - 2,76 (м, 3 H), 2,28 (уш. с., 8 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 559,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |                                                                                                |
| 9 |  <p>этил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,16 (уш. с., 1 H), 9,80 (с, 1 H), 8,93 (с, 1 H), 8,77 (уш. с., 1 H), 7,93 (с, 1 H), 7,54 (уш. с., 1 H), 7,16 - 7,37 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,44 - 6,54 (м,</p>                                                                                                                                                                                                                               |  <p>R12</p> |

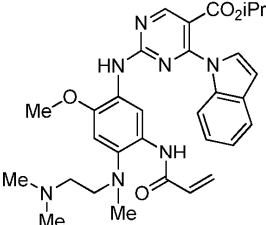
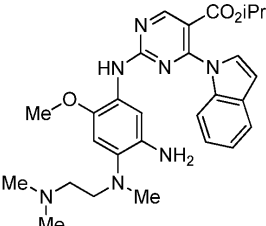
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>1 H), 6,40 (уш. с., 1 H), 5,74 (д, J=11,92 Гц, 1 H), 4,07 - 4,19 (м, 2 H), 3,97 (с, 3 H), 3,88 - 3,92 (с, 3 H), 2,92 (м, 2 H), 2,73 (с, 3 H), 2,30-2,56 (м, 8 H), 0,84 - 1,08 (м, 3 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 573,3 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
| 10 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиридин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,15 (с, 1 H), 9,80 (с, 1 H), 8,91 (с, 1 H), 8,70 (уш. с., 1 H), 7,91 (с, 1 H), 7,48 - 7,71 (м, 1 H), 7,15 - 7,37 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,49 (дд, J=17,07, 1,88 Гц, 1 H), 6,36 (дд, J=16,94, 10,04 Гц, 1 H), 5,73 (дд, J=10,04, 1,88 Гц, 1 H), 5,02 (дт, J=12,45, 6,26 Гц, 1 H), 4,00 (с, 3 H), 3,90 (с, 3 H), 2,86 - 2,93 (м, 2 H), 2,76 (с, 3 H), 2,26 - 2,31 (м, 8 H), 1,05 (д, J=6,15 Гц, 6 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 586,3 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R13</p> |

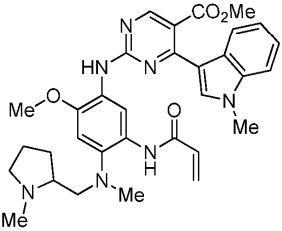
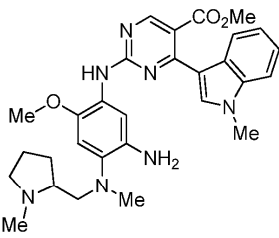


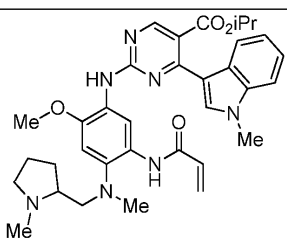
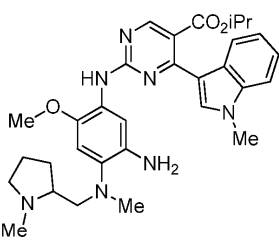
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 |  <p>оксетан-3-ил-2-((5-акриламино-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,11 (с, 1 H), 9,72 (с, 1 H), 8,87 (уш. с., 1 H), 8,78 (уш. с., 1 H), 7,89 (с, 1 H), 7,36 (уш. с., 1 H), 7,19 - 7,20 (м, 1 H), 7,14 (т, <math>J=7,16</math> Гц, 1 H), 7,02 - 7,09 (м, 1 H), 6,73 (с, 1 H), 6,41 (дд, <math>J=16,64</math> Гц, 1 H), 6,28 (дд, <math>J=16,94</math>, 10,04 Гц, 1 H), 5,65 (дд, <math>J=10,04</math>, 1,88 Гц, 1 H), 5,44 - 5,52 (м, 1 H), 4,56 (т, <math>J=6,71</math> Гц, 2 H), 4,21 (уш. с., 2 H), 3,79 - 3,90 (м, 6 H), 2,77 - 2,84 (м, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 2,10 - 2,29 (м, 9 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 600,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R14</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

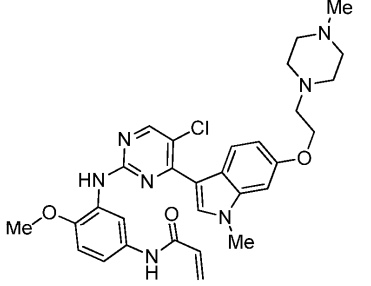
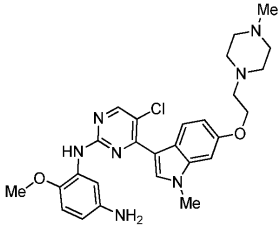
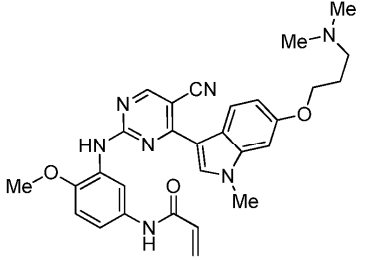
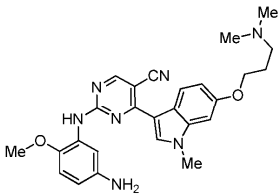
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |  <p>1-метилазетидин-3-ил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,64 (уш. с., 1 H), 8,33 - 8,37 (м, 1 H), 7,99 - 8,09 (м, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,37 (д, <math>J=8,28</math> Гц, 1 H), 7,15 (т, <math>J=7,19</math> Гц, 1 H), 7,01 - 7,09 (м, 1 H), 6,87 (с, 1 H), 6,29 - 6,41 (м, 2 H), 5,71 - 5,78 (м, 1 H), 3,88 - 3,92 (м, 3 H), 3,76 - 3,80 (м, 3 H), 3,35 - 3,55 (м, 1 H), 3,24 - 3,33 (м, 2 H), 2,98 - 3,11 (м, 2 H), 2,95 (уш. с., 2 H), 2,56 - 2,66 (м, 6 H), 2,41 (уш. с., 2 H), 2,30 (с, 3 H), 1,46 - 1,68 (м, 2 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 613,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R15</p> |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

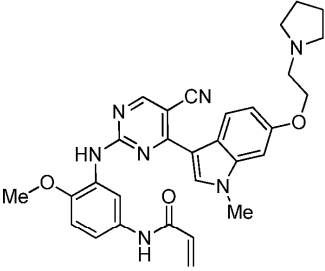
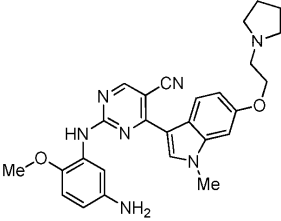
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |  <p>циклопропилметил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил) (метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,12 (уш. с., 1 H), 9,80 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,76 (уш. с., 1 H), 7,89 - 7,99 (м, 1 H), 7,56 (д, <math>J=7,78</math> Гц, 1 H), 7,14 - 7,38 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,37 - 6,57 (м, 2 H), 5,71 - 5,77 (м, 1 H), 3,86 - 4,00 (м, 7 H), 2,93 (уш. с., 2 H), 2,70 - 2,75 (м, 3 H), 2,32 (уш. с., 8 H), 0,37 (д, <math>J=7,40</math> Гц, 2 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 598,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R16</p> |
| 14 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |           |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>циклобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,80 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 8,76 (уш. с., 1 H), 7,89 - 7,99 (м, 1 H), 7,56 (д, <math>J=7,78</math> Гц, 1 H), 7,14 - 7,38 (м, 3 H), 6,81 (с, 1 H), 6,37 - 6,57 (м, 1 H), 5,71 - 5,77 (м, 1 H), 4,95 - 5,05 (м, 1H), 3,86 - 4,00 (м, 6 H), 2,93 (уш. с., 2 H), 2,20 - 2,75 (м, 11 H), 1,88 - 2,02 (м, 2 H), 1,78 (уш. с., 1 H), 1,24 - 1,35 (м, 1 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 598,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> | R17                                                                                            |
| 15 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 9,95 (уш. с., 1H), 9,48 (с, 1H), 8,97 (уш. с., 1H), 7,83 (с, 2H), 7,32-7,57 (м, 2H), 7,07 (к, <math>J=7,0</math> Гц, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,62 (д, <math>J=3,9</math> Гц, 1H), 6,40 (уш. с., 2H), 5,53-5,74 (м, 1H), 4,75-4,91</p>                                                                                                                        |  <p>R18</p> |

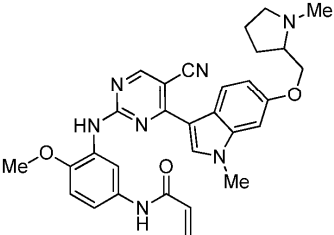
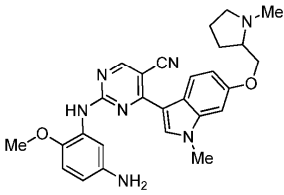
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>(м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,85 (уш. с., 2H), 2,63 (с, 3H), 2,19-2,40 (м, 8H), 0,84 (уш. с., 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 572,3 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |
| 16 |  <p>метил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9,30 (уш. с., 1 H), 8,78 (с, 1 H), 8,31 (уш. с., 1 H), 7,68 (д, J=7,40 Гц, 1 H), 7,46 (д, J=8,45 Гц, 1 H), 7,23 (т, J=7,22 Гц, 1 H), 7,10 - 7,16 (м, 1 H), 7,01 (с, 1 H), 6,56 (дд, J=17,00, 10,10 Гц, 1 H), 6,41 (дд, J=16,91 Гц, 1,63 Гц, 1 H), 5,83 (дд, J=10,10, 1,69 Гц, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 3,70 (с, 3 H), 3,05 - 3,24 (м, 2 H), 2,92-2,87 (м, 1 H), 2,76 (с, 3 H), 2,69-2,71 (м, 1 H), 2,50 (с, 3 H), 2,29 - 2,47 (м, 1 H), 1,96 - 2,20 (м, 1 H), 1,73 - 1,92 (м, 2 H), 1,53 - 1,71 (м, 1 H)</p> |  <p>R19</p> |

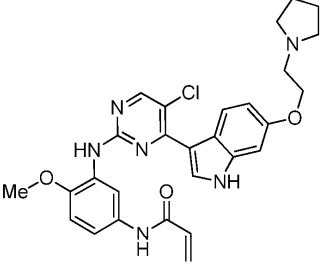
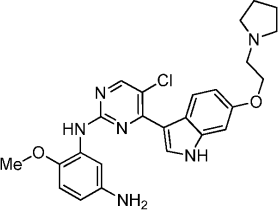
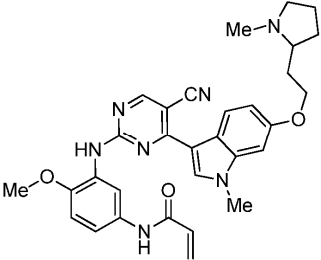
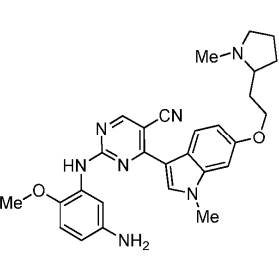
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | ЭС-МС m/z: 584,4 [M+H] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                               |
| 17 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9,33 (уш. с., 1 H), 8,75 (с, 1 H), 8,29 (уш. с., 1 H), 7,67 (д, J=7,78 Гц, 1 H), 7,47 (д, J=8,16 Гц, 1 H), 7,24 (т, J=7,65 Гц, 1 H), 7,10 - 7,16 (м, 1 H), 7,01 (с, 1 H), 6,51 - 6,60 (м, 1 H), 6,45 (дд, J= 16,94 Гц, 1,76 Гц, 1 H), 5,84 (дд, J=10,04, 1,63 Гц, 3 H), 5,00-5,05 (м, 1 H), 3,96 (с, 3 H), 3,94 (с, 3 H), 3,13 - 3,15 (м, 2 H), 2,92 (м, 1 H), 2,76 (с, 3 H), 2,68 - 2,81 (м, 1 H), 2,51 (с, 3 H), 2,41 - 2,58 (м, 1 H), 1,98 - 2,20 (м, 1 H), 1,73 - 1,92 (м, 2 H), 1,50 - 1,72 (м, 1 H), 1,10 (с, 3 H), 1,08 (с, 3 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 612,4 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R20</p> |

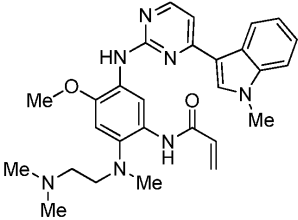
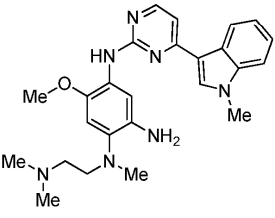
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |  <p>N-(3-((5-хлор-4-(1-метил-6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,54 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,15 (с, 1H), 6,90 (д, 3H), 6,34 (д, 1H), 6,08 (м, 1H), 5,69 (д, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,91 (с, 6H), 2,90 (м, 9H), 2,48 (с, 3H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 576 [M+H]<math>^+</math></p> |  <p>R21</p>   |
| 19 |  <p>N-(3-((5-циано-4-(6-(3-(диметиламино)пропокси)-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  <p>R22</p> |

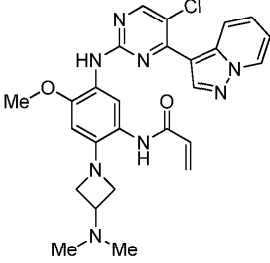
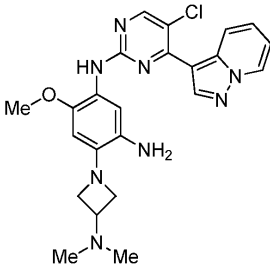
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10,10 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (д, <math>J=9,2</math>, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,41 (дд, <math>J=10</math>, 16,8, 1H), 6,22 (д, <math>J=16,8</math>, 1H), 5,72 (д, <math>J=10</math>, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 2,74 (м, 6H) 2,10 (с, 2H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 526 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |                                                                                                |
| 20 |  <p>N-(3-((5-циано-4-(1-метил-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10,16 (с, 1H), 10,13 (br s, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,69 (br, 1H), 6,42 (дд, <math>J=10</math>, 16,8, 1H), 6,22 (дд, <math>J=2,0</math>, 16,8, 1H), 6,22</p>                      |  <p>R23</p> |

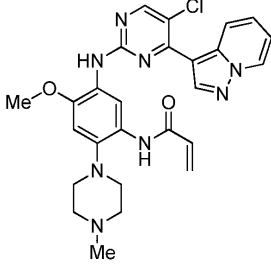
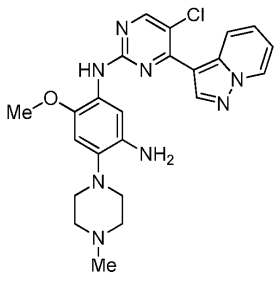
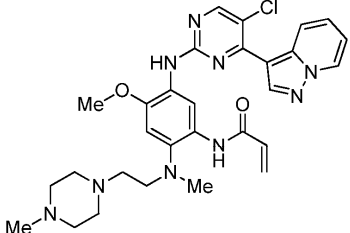
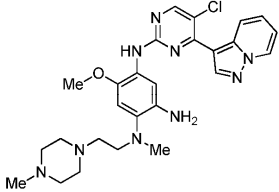


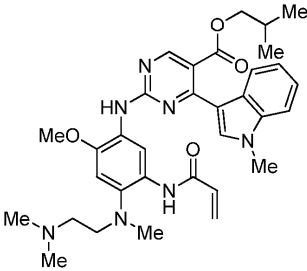
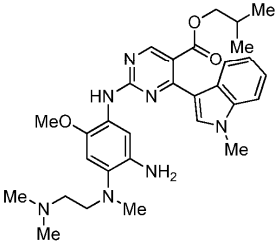
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>(дд, <math>J=2,0</math>, 10,0, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,12 (м, 2H), 1,9,96 (м, 4H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 538 <math>[M+H]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |
| 21 |  <p>N-(3-((5-циано-4-(1-метил-6-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,08 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,12 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,23 (д, 1H), 5,71 (д, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,88 (с, 4H), 3,75 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,22 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,69 (м, 3H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 538 <math>[M+H]^+</math></p> |  <p>R24</p> |

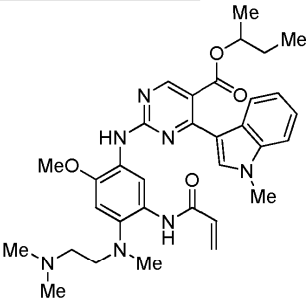
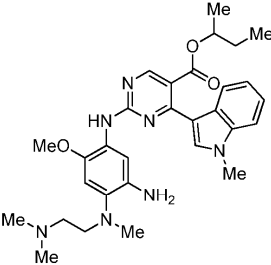
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |  <p>N-(3-((5-хлор-4-(6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 11,65 (с, 1H), 10,01 (с, 1H), 8,43-8,37 (м, 2H), 8,17 (д, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,55 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,93 (д, 1H), 6,60 (дд, 1H), 6,40 (дд, 1H), 6,21 (дд, 1H), 5,69 (дд, 1H), 4,06 (т, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,80 (т, 2H), 2,52 (с, 4H), 1,71-1,67 (м, 4H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 532,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R25</p>   |
| 23 |  <p>N-(3-((5-циано-4-(1-метил-6-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  <p>R26</p> |

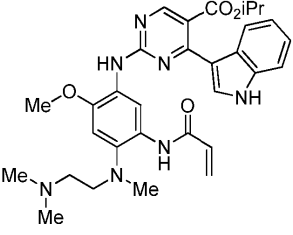
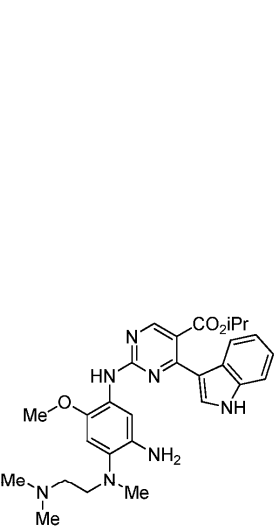
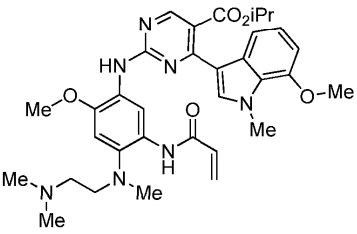
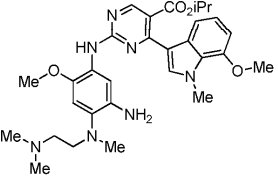
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10,12 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,64 (д, <math>J=8,4</math>, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,63 (с, 1H), 6,42 (дд, <math>J=10</math>, 16,8, 1H), 6,22 (д, <math>J=16,8</math>, 1H), 5,72 (д, <math>J=10</math>, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,74 (м, 4H), 2,33 (м, 2H), 1,93 (м, 4H), 1,73 (м, 2H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 552 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                |  |
| 24 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 9,42 (с, 1 H), 8,61 (с, 1 H), 8,27 (д, <math>J=5,27</math> Гц, 1 H), 8,15 (д, <math>J=7,72</math> Гц, 1 H), 7,44 (д, <math>J=7,91</math> Гц, 1 H), 7,18 - 7,27 (м, 3 H), 6,97 (с, 1 H), 6,60 (дд, <math>J=16,94</math>, 10,16 Гц, 1 H), 6,40 (д, <math>J=16,94</math> Гц, 1 H), 5,80 (д, <math>J=10,35</math> Гц, 1 H), 3,95</p>  <p>S12</p> |  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>(с, 3 H), 3,91 (с, 3 H), 3,04 (т, J=5,74 Гц, 2 H), 2,70 (с, 3 H), 2,43 (т, J=5,65 Гц, 2 H), 2,29 (с, 6 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 501,2 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                               |
| 25 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,28 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (с, 2H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,11-7,10 (м, 1H), 6,46-6,42 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,16 (дд, 1H), 5,68-5,65 (м, 1H), 3,98 (т, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,58 (т, 2H), 3,09-3,08 (м, 1H), 2,09 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 519,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R33</p> |

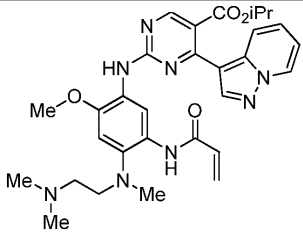
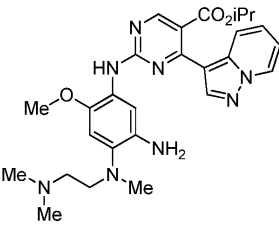
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 9,00 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39-8,33 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,34 (т, 1H), 7,12 (т, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,64-6,57 (м, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,70 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,90 (с, 4H), 2,56 (с, 4H), 2,27 (с, 3H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 519,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R34</p>   |
| 27 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-(метил(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)амино)фенил)акриламид</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  <p>R36</p> |

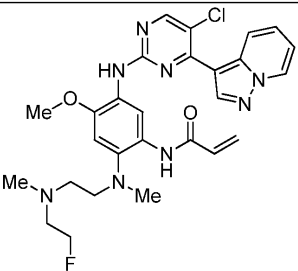
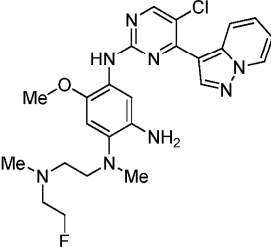
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>метилпиперазин-1-ил)этил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 9,31 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,38 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,59 (м, 1H), 6,17 (д, 1H), 5,71 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,00 (м, 2H), 2,70 (м, 3H), 2,35 (м, 10H), 2,13 (с, 3H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 576,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                               |                                                                                                |
| 28 |  <p>изобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,74 (с, 1H), 9,23 (уш. с., 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (уш. с., 1H), 7,81 (с, 1H), 7,45 (уш. с., 1H), 7,05 - 7,27 (м, 3H), 6,76 (уш. с., 1H), 6,63 (с, 1H), 6,42 (дд, <math>J=16,81, 1,88</math> Гц, 1H), 5,64 - 5,70 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,74 (д, <math>J=6,53</math> Гц, 2H), 3,06 (уш. с., 2</p> |  <p>R39</p> |

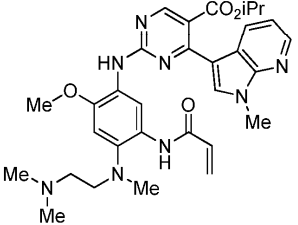
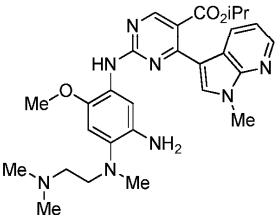
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>H), 2,88 (уш. с., 1 H), 2,56 - 2,73 (уш. с., 9 H), 1,39 - 1,72 (м, 2 H), 0,53 (д, J=6,65 Гц, 6 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 600,4 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               |
| 29 |  <p>втор-бутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,72 (с, 1 H), 8,73 - 8,90 (м, 1 H), 8,55 (уш. с., 1 H), 7,81 (с, 1 H), 7,51 (уш. с., 1 H), 7,03 - 7,29 (м, 3 H), 6,59 - 6,73 (м, 1 H), 6,53 (уш. с., 1 H), 6,38 - 6,48 (м, 1 H), 5,62 - 5,69 (м, 1 H), 4,80 (с, 3 H), 4,85 (с, 3 H), 2,93 (уш. с., 2 H), 2,66 (с, 3 H), 2,30 - 2,58 (уш. с., 8 H), 1,23 - 1,42 (м, 2 H), 0,99 (д, J=6,15 Гц, 3 H), 0,62 - 0,79 (м, 3 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 600,4 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R40</p> |

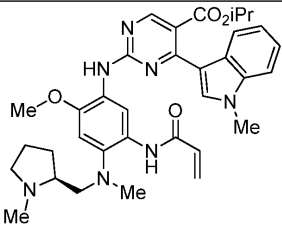
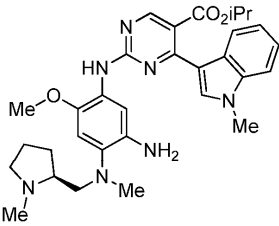
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,11 (уш. с., 1 H), 9,63 (с, 1 H), 9,24 (уш. с., 1 H), 8,84 (с, 1 H), 8,23 (уш. с., 1 H), 7,83 (с, 1 H), 7,61 (уш. с., 1 H), 7,20 - 7,27 (м, 1 H), 6,94 - 7,10 (м, 2 H), 6,70 (с, 1 H), 6,15 - 6,47 (м, 2 H), 5,61 (д, <math>J=11,54</math> Гц, 1 H), 4,91 (дт, <math>J=12,49</math>, 6,18 Гц, 1 H), 3,78 (с, 3 H), 2,80 (т, <math>J=5,46</math> Гц, 2 H), 2,62 (с, 3 H), 2,17 - 2,29 (м, 8 H), 0, 96 (д, <math>J=5,90</math> Гц, 6 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 572,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R41</p>  |
| 31 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  <p>S4</p> |

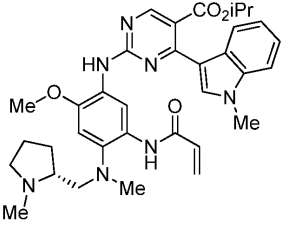
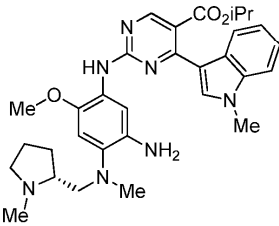


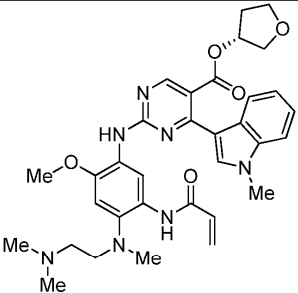
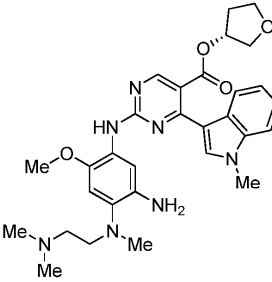
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(7-метокси-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,14 (уш. с., 1H), 9,76 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,48 (уш. с., 1H), 7,88 (с, 1H), 7,11 (уш. с., 1H), 6,97 (т, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,58 (д, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 6,46 (дд, <math>J = 16,9, 1,9</math> Гц, 1H), 6,28-6,40 (м, 1H), 5,65-5,73 (м, 1H), 4,93-5,04 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,76-2,95 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,21-2,30 (шир. м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,04 (д, <math>J = 6,0</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 616,6 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |                                                                                               |
| 32 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(пирозоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  <p>S5</p> |

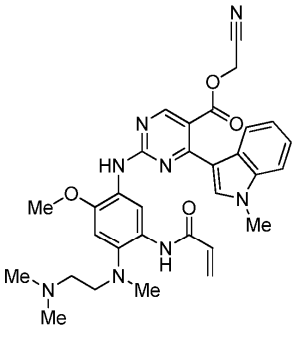
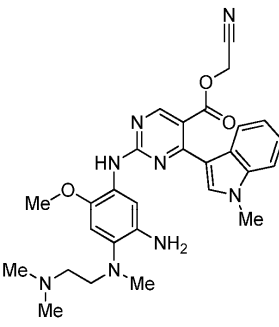
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,08 (уш. с., 1H), 9,54 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,49 (д, <math>J = 6,9,9</math> Гц, 1H), 8,14 (д, <math>J = 8,9</math> Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 6,80-6,85 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,43 (дд, <math>J = 16,9</math>, 1,6 Гц, 1H), 6,24-6,35 (м, 1H), 5,69 (дд, <math>J = 10,1</math>, 1,6 Гц, 1H), 5,12-5,22 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,81-2,92 (м, 2H), 2,71 (м, 3H), 2,28-2,32 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 1,26 (д, <math>J = 6,4</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 573,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |                                                                                                |
| 33 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-фторэтил)(метил)амино)этил)(метил)амино-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,31-9,44 (м, 2H), 8,87 (с, 1H), 8,43-8,51 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,19-7,21 (м, 1H), 6,82 (тд, <math>J=6,8</math>, 1,0 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,19-6,37 (м, 2H), 5,60 (дд, <math>J=9,1</math>, 2,2 Гц, 1H), 4,39-</p>                                                                |  <p>R42</p> |

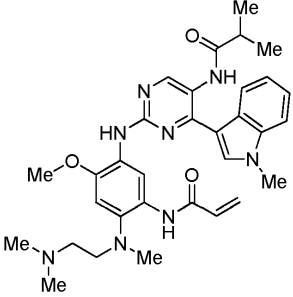
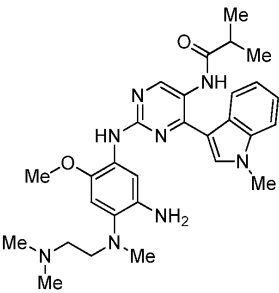
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>4,59 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,85 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,74 (т, J=4,8 Гц, 1H), 2,62-2,69 (м, 4H), 2,42 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 553,2 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                               |
| 34 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 10,06 (уш. с., 1H), 9,70 (с, 1H), 8,53-9,06 (м, 2H), 8,25 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,01 (дд, J=7,9, 4,6 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,16-6,54 (м, 2H), 5,54-5,75 (м, 1H), 4,96 (дт, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,82 (уш. с., 2H), 2,63 (с, 3H), 2,22 (уш. с., 8H), 1,02 (д, J=6,0 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 587,5 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R43</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 |  <p>(S)-изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 12,17 (уш. с., 1H), 9,91 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,53 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,28-7,34 (м, 1H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,52 (дд, <math>J=2</math>, 16,8 Гц, 1H), 5,78 (дд, <math>J=2</math>, 10,4 Гц, 1H), 4,97-5,01 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (с, 4H), 3,25-3,40 (м, 3H), 2,76 (с, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,15-2,21 (м, 2H), 2,04-2,05 (м, 1H), 1,84-1,85 (м, 1H), 1,05 (д, <math>J=6,0</math> Гц, 3H), 0,97 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 613 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>S6</p> |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

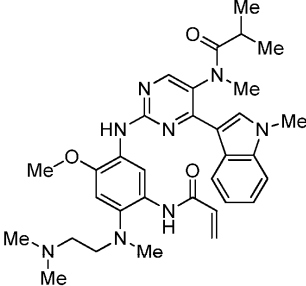
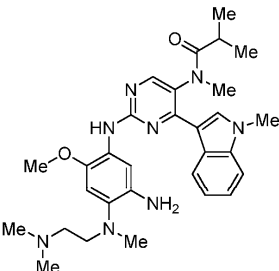
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 |  <p>(R)-изопропил-2-((5-акриамидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,68 - 9,78 (м, 2 H), 8,81 (с, 1 H) 8,57 (уш. с., 1 H), 7,77 (с, 1 H), 7,50 (уш. с., 1 H), 7,07 - 7,27 (м, 3 H), 6,66 (с, 1 H), 6,37 - 6,44 (м, 1 H),</p> <p>6,29 (дд, <math>J=16,9,94, 10,04</math> Гц, 1 H), 5,65 (дд, <math>J=9,91, 1,88</math> Гц, 1 H), 4,92 (дт, <math>J=12,45, 6,26</math> Гц, 1 H), 3,85 (с, 3 H), 3,80 (с, 3 H), 2,98 - 3,05 (м, 1 H), 2,82 (дд, <math>J=12,80, 8,16</math> Гц, 1 H), 2,43 - 2,67 (м, 8 H), 2,25 (тд, <math>J=9,32, 7,34</math> Гц, 1 H), 1,88 (дк, <math>J=12,56, 8,78</math> Гц, 1 H), 1,57 - 1,69 (м, 2 H), 1,53 (с, 6 H), 1,25 - 1,45 (м, 1 H), 1,18 (с, 1 H), 0,96 (д, <math>J=15,18</math> Гц, 3 H), 0,94 (д, <math>J=15,81</math> Гц, 3 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 613 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>S7</p> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

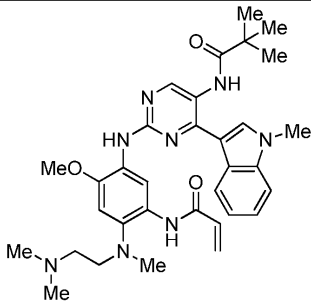
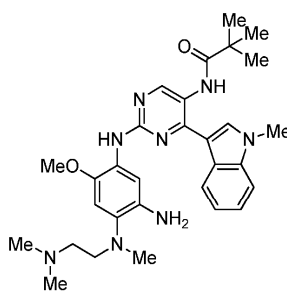
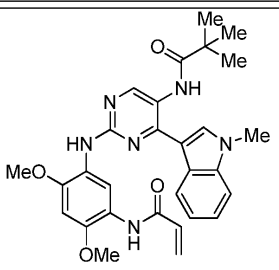
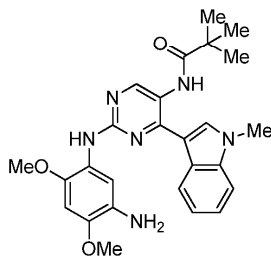
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                               |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |  <p>(R)-тетрагидрофуран-3-ил- 2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)-(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пириимидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,10 (с, 1 H), 9,68 - 9,73 (м, 1 H), 8,84 (с, 1 H), 7,86 (с, 1 H), 7,43 (д, <math>J=15,56</math> Гц, 1 H), 7,05 - 7,30 (м, 3 H), 6,72 (с, 1 H), 6,34 - 6,44 (м, 1 H), 6,16 - 6,34 (м, 2 H), 5,61 - 5,68 (м, 1 H), 5,17 - 5,27 (м, 1 H), 4,91 (дд, <math>J=6,27</math> Гц, 2 H), 3,74 - 3,93 (м, 6 H), 3,52 - 3,66 (м, 2 H), 3,43 (д, <math>J=8,78</math> Гц, 1 H), 3,31 (уш. с., 1 H), 2,76 - 2,84 (м, 2 H), 2,63 (с, 3 H), 2,11 - 2,27 (м, 8 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 614 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R44</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 |  <p>цианометил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,20 (уш. с., 1 H), 9,78 (с, 1 H), 8,80 - 9,05 (м, 2 H), 8,02 (с, 1 H), 7,34 - 7,45 (м, 2 H), 7,19 - 7,32 (м, 2 H), 6,82 (с, 1 H), 6,44 - 6,54 (м, 1 H), 6,32 - 6,44 (м, 1 H), 5,71 - 5,78 (м, 1 H), 4,68 (с, 2 H), 3,89 - 4,01 (м, 6 H), 2,98 (с, 1 H), 2,86 - 2,95 (м, 2 H), 2,67 - 2,79 (м, 3 H), 2,20 - 2,40 (м, 8 H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 583 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R45</p> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

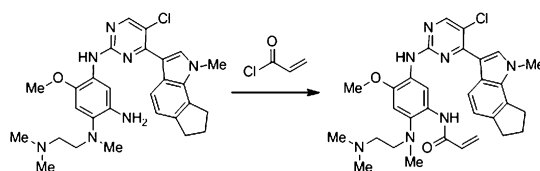
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)-(метил)амино)-5-((5-изобутирамидо-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)-акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,74 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,57 (уш. с., 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,40 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,14-7,21 (м, 1H), 6,70 (уш. с., 1H), 6,44 (д, <math>J = 15,4</math> Гц, 1H), 5,70 (д, <math>J = 12,0</math> Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,98 (уш. с., 2H), 2,68 (с, 3H), 2,25-2,62 (м, 9H), 1,15 (д, <math>J = 6,8</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 585,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>S8</p> |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)-(метил)-амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5-(N-метилизобутирамидо)-пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,10 (уш. с., 1H), 9,51 (с, 1H), 8,77 (д, <math>J = 7,8</math> Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 6,28-6,42 (м, 2H), 5,64-5,69 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,90 (т, <math>J = 5,5</math> Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,32-2,37 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 1,06 (д, <math>J = 6,8</math> Гц, 3H), 0,85 (д, <math>J = 6,7</math> Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 599,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>S9</p> |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 41 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)-(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,74 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,39 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,24-7,28 (шир. м, 3H), 7,15-7,20 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,47 (д, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 5,69-5,74 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,07 (уш. с., 2H), 2,68 (с, 3H), 2,51 (уш. с., 8H), 1,11 (с, 9H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 599,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>S10</p>   |
| 42 |  <p>N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,64 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,39 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,24-7,29 (м, 2H), 7,15-7,21 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,39-6,45 (м, 1H), 6,26-6,35 (м, 1H), 5,73 (дд, <math>J = 9,9, 1,3</math> Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (с, 6H), 1,12 (с, 9H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 529,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                    |  <p>S11</p> |

Пример 43. N-(5-((5-Хлор-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагидроциклопента[g]индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид



R7

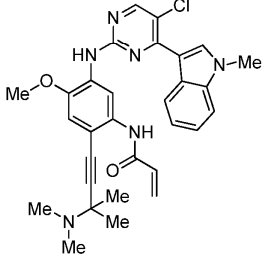
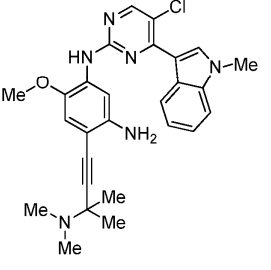
Пример 43

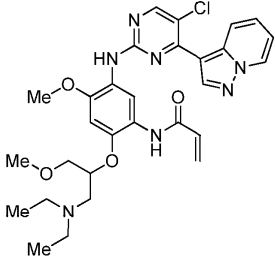
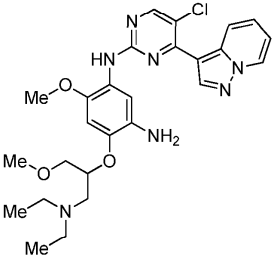
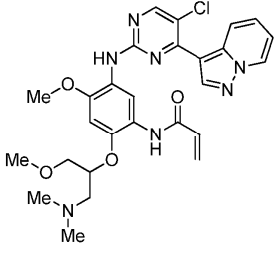
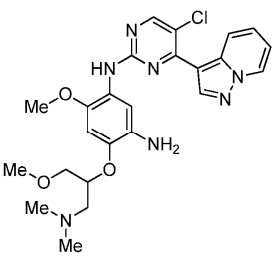
Раствор N4-(5-хлор-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагидроциклопента[g]индол-3-ил)пиримидин-2-ил)-N1-(2-(диметиламино)этил)-5-метокси-N1-метилбензол-1,2,4-триамина (R7) (190 мг, 0,20 ммоль) и ДХМ (25 мл) охладил до 0°C. Последовательно при 0°C прибавили по каплям акрилоилхлорид (36 мг, 0,20 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин до прибавления воды (5 мл). Смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очистили с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 5 до 10% MeOH/ДХМ) с получением N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1,6,7,8-тетрагидроциклопента[g]индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)-(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид (пример 43) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЯМР  $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,06 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,12 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,42 (дд,  $J=16,8$ , 1,6 Гц, 1H), 6,34 (м, 1H), 5,69 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,48 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,04 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,30 (с, 6H), 2,26 (м, 2H), 2,22 (м, 2H). MS  $m/z$  574,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

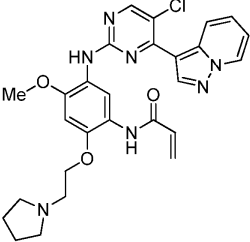
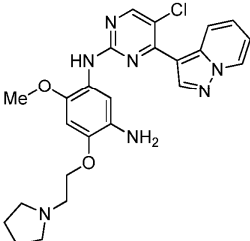
Следующие примеры соединений, проиллюстрированные в табл. 27, были синтезированы способом, аналогичным синтезу примера 43.

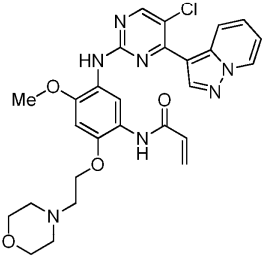
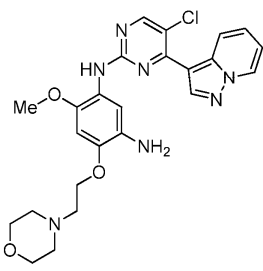
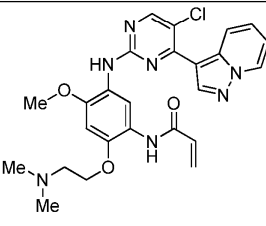
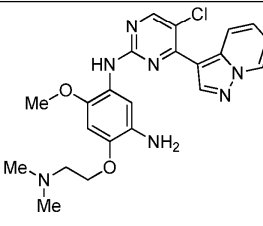
Таблица 27

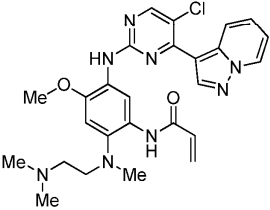
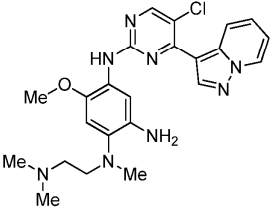
| При мер | Соединение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Аминосоединение |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 44      | <p>(R)-N-((5-((5-хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((1-(диметиламино)-3-этоксипропан-2-ил)окси)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,84 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,32 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,28 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,33 (д, <math>J=15,6</math> Гц, 1H), 6,22 (дд, <math>J=16,8</math>, 10,4 Гц, 1H), 5,62 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,58 – 3,53 (м, 5H), 2,78 (м, 1H), 2,25 (с, 6H), 1,20 (т, <math>J=6,8</math> Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 579,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> | <p>R8</p>       |
| 45      | <p>N-((5-((5-хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((3-(диметиламино)пропан-1-ил)окси)-4-метоксифенил)акриламид</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>R9</p>       |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,59 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,45 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,39 (д, <math>J = 7,6</math> Гц, 1H), 7,34 – 7,25 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,40 (дд, <math>J = 16,8</math>, 1,6 Гц, 1H), 6,29 (дд, <math>J = 16,8</math>, 10,0 Гц, 1H), 5,76 (д, <math>J = 9,6</math> Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 2,44 (с, 6H)</p> <p>MS m/z 515,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                    |  |
| 46 | <div>  </div> <p>N-(5-((5-хлор-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-(3-(диметиламино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,53 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,46 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,40 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,35 – 7,26 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,42 – 6,30 (м, 2H), 5,77 (дд, <math>J = 10,4</math>, 2,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 2,51 (с, 6H), 1,61 (с, 6H)</p> <p>MS m/z 543,5 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> <div>  </div> <p>R10</p> |  |

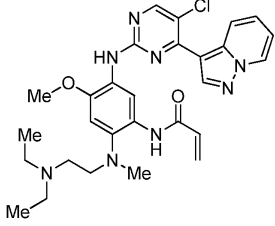
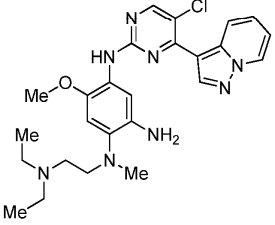
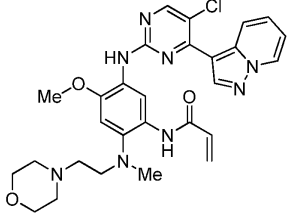
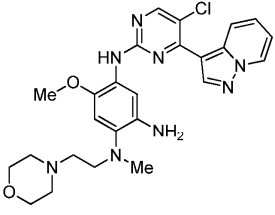
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((1-(диэтиламино)-3-метоксипропан-2-ил)окси)-4-метоксифенил) акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,29 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,53 (т, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,33 (дд, 2H), 5,68 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71-3,54 (м, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,06-2,83 (м, 6H), 0,98-0,93 (м, 6H)</p> <p>MS m/z 580,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R27</p>  |
| 48 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((1-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  <p>R28</p> |

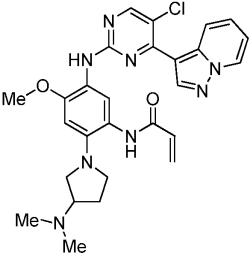
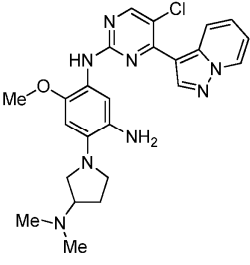
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>(диметиламино)-3-метоксипропан-2-ил)окси)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,29 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,53 (т, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (т, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,39-6,35 (м, 2H), 5,68 (д, 1H), 5,30 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,51 (уш., 6H), 1,69 (уш., 3H)</p> <p>MS m/z 552,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                  |                                                                                                |
| 49 |  <p>N-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10,14 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,98 – 7,85 (м, 2H), 7,13 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,96 – 6,77 (м, 2H), 6,37 (дд, J = 16,9, 10,1 Гц, 1H), 6,17 (дд, J = 16,9, 2,0 Гц, 1H), 5,79 – 5,66 (м, 1H), 5,10 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,53 – 4,02 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,27 (тд, J = 20, 2,0 Гц, 1H),</p> |  <p>R29</p> |

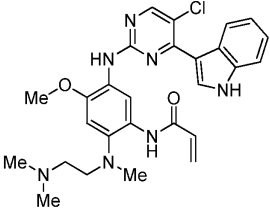
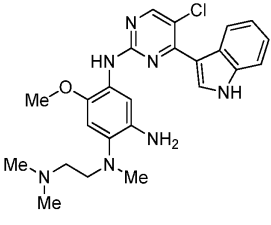
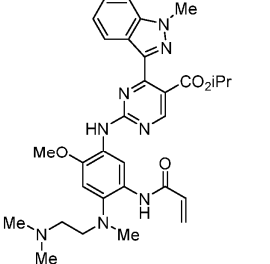
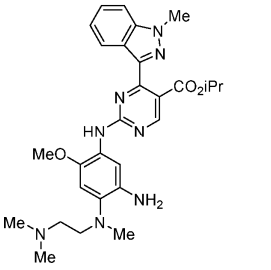
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>3,15 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 2,88 (с, 4H), 2,70 (д, J = 18,6 Гц, 3H), 2,30 (т, J = 4,0 Гц, 3H), 2,20 (с, 6H), 2,15 – 2,03 (м, 3H), 1,92 – 1,89 (м, 1H)</p> <p>MS m/z 534,2 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |
| 50 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-(2-морфолиноэтокси)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,53-8,51 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,90 (т, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,36-6,34 (м, 2H), 5,73 (д, 1H), 4,20 (т, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (с, 4H), 2,73 (т, 2H), 2,57 (с, 4H)</p> <p>MS m/z 550,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>R30</p> |
| 51 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |

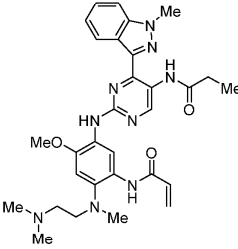
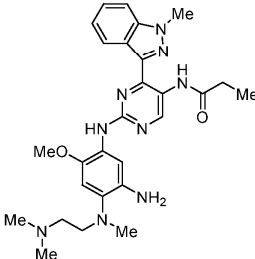
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-(2-(диметиламино)этокси)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,63 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,54-8,51 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,91-6,88 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,68 (т, 1H), 4,16 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,68 (уш, 2H), 2,43 (с, 6H)</p> <p>MS m/z 508,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                       | R31                                                                                            |
| 52 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)-(метил)амино)-4-метоксифенил)-акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10,08 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,43-8,37 (м, 3H), 7,29 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,39 (дд, 1H), 6,17 (дд, 1H), 5,72 (д, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,90 (т, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,34 (т, 2H), 2,20 (с, 6H)</p> <p>MS m/z 521,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R32</p> |

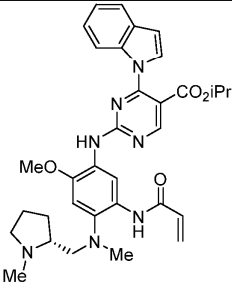
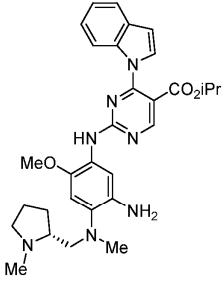


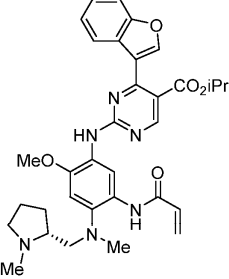
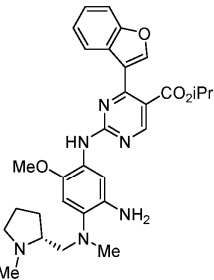
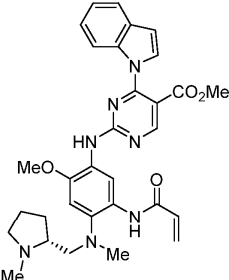
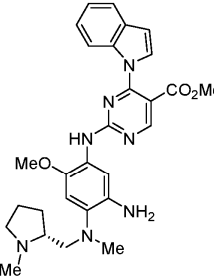
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 53 |  <p>N-((5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диэтиламино)этил)-(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,62 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,56-8,51 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,35-6,30 (м, 2H), 5,68 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,88 (т, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,59 (дд, 4H), 2,47 (т, 2H), 1,03 (т, 6H)</p> <p>MS m/z 549,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R35</p>  |
| 54 |  <p>N-((5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метокси-2-(метил(2-морфолиноэтил)амино)фенил)-акриламид</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  <p>R37</p> |

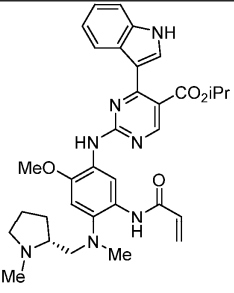
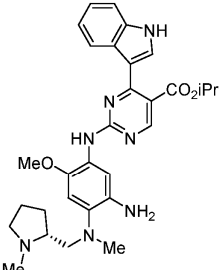
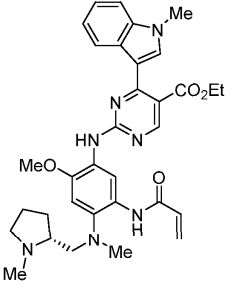
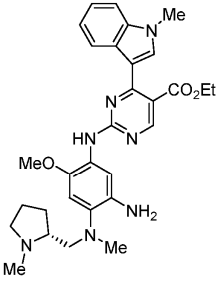
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,40 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,56-8,53 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,39 (с, 2H), 5,73 (т, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (с, 4H), 3,01 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,44-2,36 (м, 6H)</p> <p>MS m/z 563,4 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                               |
| 55 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 9,42 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,62 (с, 2H), 6,16 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,67 (д, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,36-3,27 (м, 6H), 2,44 (с, 5H), 2,18 (с, 1H), 1,98 (с, 1H)</p> <p>MS m/z 533,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R38</p> |

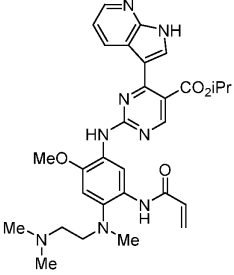
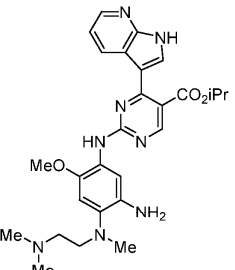
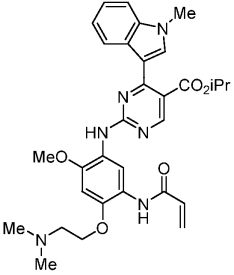
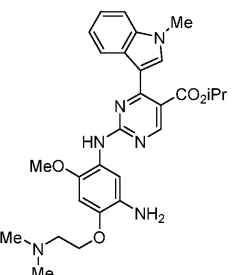
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56 |  <p>N-(5-((5-хлор-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 11,67 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,43 (м, 1H), 6,37(м, 1H), 5,76 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,89 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,21 (с, 6H)</p> <p>MS m/z 486,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>S2</p>  |
| 59 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  <p>T1</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1<i>H</i>-индазол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,84 (уш. с., 1H), 9,56 (уш. с., 1H), 8,95 (с, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,33-6,57 (м, 2H), 6,06-6,32 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 2H), 5,02-5,13 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,96 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,51 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 6H), 1,13 (д, <i>J</i> = 6,3 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <i>m/z</i>: 587,3 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                 |  |
| 60 |  <p><i>N</i>-(2-((2-((диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1<i>H</i>-индазол-3-ил)-5-пропионамидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9,42 (с, 1H), 8,57 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,63 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,46 (ддд, <i>J</i> = 8,4, 7,1, 1,0 Гц, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,78-6,79 (м, 1H), 6,44-6,49 (м, 2H), 5,79-5,86 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,48 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,23-</p>  <p>T2</p> |  |

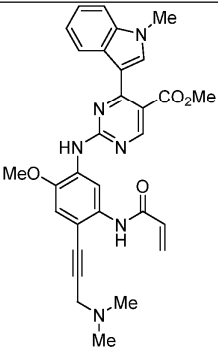
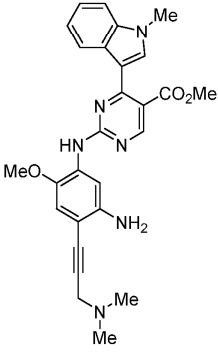
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>3,27 (м, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,73 (с, 3H), 2,56 (к, <math>J = 7,5</math> Гц, 2H), 1,33 (т, <math>J = 7,6</math> Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 572,3 <math>[M+H]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                              |
| 61 |  <p>изопропил-(<i>R</i>)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1<i>H</i>-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1H</math>: (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math> 9,90 (уш. с., 1H), 9,62 (с, 1H), 9,03 (уш. с., 1H), 7,81 (уш. с., 1H), 7,58 (д, <math>J = 7,4</math> Гц, 2H), 7,50 (д, <math>J = 17,4</math> Гц, 1H), 7,15 (уш. с., 2H), 6,65-6,73 (м, 3H), 6,46-6,53 (м, 1H), 6,29-6,38 (м, 1H), 5,72 (д, <math>J = 10,3</math> Гц, 1H), 4,90 (уш. с., 1H), 3,87 (с, 3H), 3,10 (уш. с., 1H), 2,85 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,66 (уш. с., 2H), 2,56 (с, 3H), 2,36 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,73 (уш. с., 2H), 1,39 (уш. с., 1H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 598,3 <math>[M+H]^+</math></p> |  <p>T3</p> |

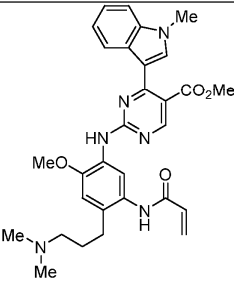
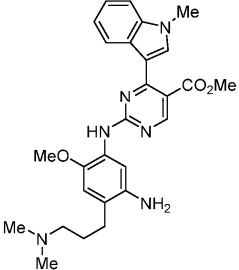
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 62 |  <p>изопропил-(<i>R</i>)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(бензофуран-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,79 (с, 1H), 9,36 (уш. с., 1H), 9,03 (с, 1H), 8,72 (уш. с., 1H), 7,91 (с, 1H), 7,57-7,66 (м, 1H), 7,53 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,17-7,34 (м, 3H), 6,74-6,74 (м, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,49-6,56 (м, 1H), 6,52 (дд, <math>J = 16,8</math>, 1,6 Гц, 1H), 5,73-5,80 (м, 1H), 4,95-5,04 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,14-3,31 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,15 (м, 3H), 1,75 (уш. с., 1H), 0,95-1,13 (м, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 599,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T4</p>   |
| 63 |  <p>метил-(<i>R</i>)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1<i>H</i>-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 8,93 (с, 1H), 8,75-8,75 (м, 1H), 8,73 (уш. с., 1H), 7,66 (д, <math>J = 7,3</math> Гц, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,09-7,18 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,61-6,67 (м, 1H), 6,45-6,55 (м, 1H), 6,33-6,43 (м, 1H), 5,81 (дд, <math>J = 10,0</math>, 1,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,11-3,05 (м, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,63-2,69 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 1H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 570,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>          |  <p>T5</p> |

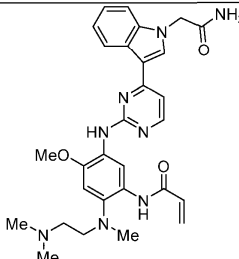
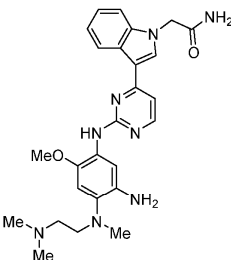
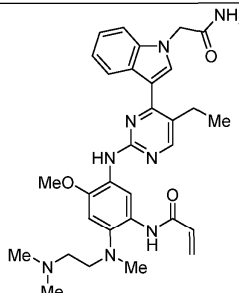
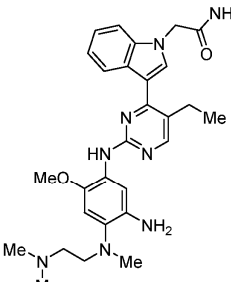
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 |  <p>изопропил-(<i>R</i>)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1<i>H</i>-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,72 (с, 1H), 9,14 (уш. с., 1H), 8,91 (с, 1H), 8,24 (уш. с., 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, <math>J = 3,8</math> Гц, 1H), 7,30 (дд, <math>J = 6,5, 2,0</math> Гц, 1H), 7,04-7,16 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,45 (д, <math>J = 15,3</math> Гц, 1H), 5,62-5,74 (м, 1H), 4,92-5,05 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,09-3,21 (м, 1H), 2,92 (уш. с., 1H), 2,71 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,33-2,40 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,74 (уш. с., 2H), 1,45 (уш. с., 1H), 1,04 (м, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 598,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                |  <p>T6</p>   |
| 65 |  <p>этил-(<i>R</i>)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1<i>H</i>-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,80 (с, 1H), 9,75 (уш. с., 1H), 8,90 (с, 1H), 8,68 (уш. с., 1H), 7,84 (с, 1H), 7,53 (д, <math>J = 10,5</math> Гц, 1H), 7,32 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 2H), 7,16-7,24 (м, 1H), 7,08-7,15 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,43-6,51 (м, 1H), 6,38 (д, <math>J = 10,0</math> Гц, 1H), 5,72 (д, <math>J = 11,8</math> Гц, 1H), 4,11 (к, <math>J = 7,0</math> Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,07 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,57-2,69 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,26-2,37 (м, 1H), 1,87-2,01 (м, 1H), 1,72 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 1H), 0,94 (т, <math>J = 6,7</math> Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 598,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T7</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                              |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 66 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,09-10,19 (м, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (уш. с., 1H), 8,32 (д, <math>J = 3,6</math> Гц, 1H), 8,09 (уш. с., 1H), 7,89 (с, 1H), 7,12 (дд, <math>J = 7,8, 4,7</math> Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,41-6,50 (м, 1H), 6,24-6,38 (м, 1H), 5,61-5,75 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,87 (т, <math>J = 5,5</math> Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,20-2,33 (м, 8H), 1,11 (д, <math>J = 6,4</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 573,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T8</p> |
| 67 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |

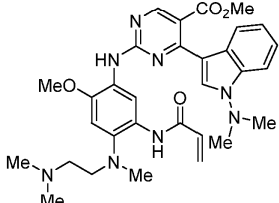
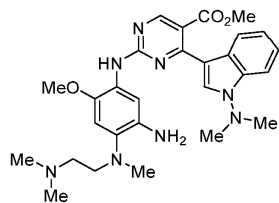


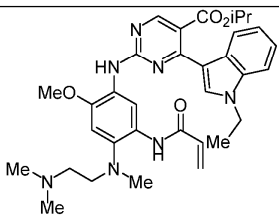
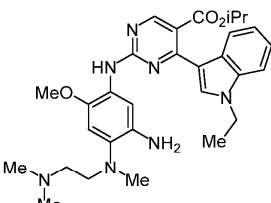
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-(2-(диметиламино)этокси)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1<i>H</i>-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,67-9,79 (м, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,59 (уш. с., 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (уш. с., 1H), 7,32 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,20 (тд, <i>J</i> = 7,6, 0,9,9 Гц, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,43-6,50 (м, 1H), 6,24-6,33 (м, 1H), 5,72 (дд, <i>J</i> = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 4,96-5,05 (м, 1H), 4,11 (т, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,54 (т, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 6H), 1,03 (д, <i>J</i> = 6,1 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <i>m/z</i>: 573,3 [M+H]<sup>+</sup></p> | T9                                                                                             |
| 68 |  <p>метил-2-((5-акриламидо-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1<i>H</i>-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  <p>R47</p> |

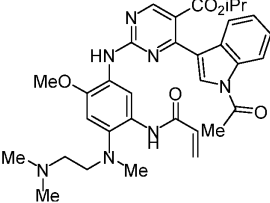
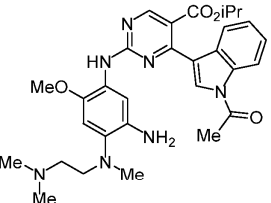
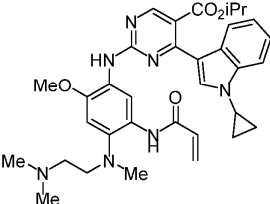
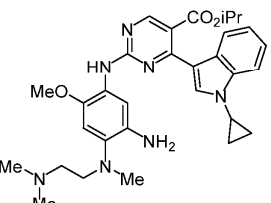
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,77 (уш. с., 1H), 8,91 (с, 1H), 8,55-8,69 (м, 1H), 8,62 (уш. с., 1H), 7,97 (уш. с., 1H), 7,54 (д, <math>J = 6,9</math> Гц, 1H), 7,34 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,22 (тд, <math>J = 7,6, 1,0</math> Гц, 1H), 7,13-7,18 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,41-6,47 (м, 1H), 6,27-6,35 (м, 1H), 5,78 (д, <math>J = 10,2</math> Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 2,41 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 539,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                      |                                                                                                |
| 69 |  <p>метил-2-((5-акриламидо-4-(3-(диметиламино)пропил)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,94 (уш. с., 1H), 9,29 (уш. с., 1H), 8,89 (с, 1H), 8,46-8,59 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,53 (д, <math>J = 9,8</math> Гц, 1H), 7,34 (д, <math>J = 8,0</math> Гц, 1H), 7,22 (т, <math>J = 7,0</math> Гц, 1H), 7,11-7,18 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,43-6,50 (м, 1H), 6,47 (дд, <math>J = 16,9, 1,8</math> Гц, 1H), 6,22 (дд, <math>J = 16,9, 10,2</math> Гц, 1H), 5,71 (дд, <math>J = 10,2, 1,9</math> Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,63 (с, 3H),</p> |  <p>T10</p> |

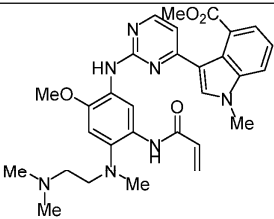
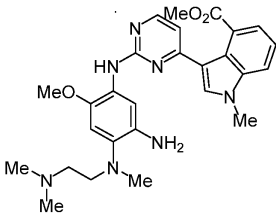
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>2,65-2,71 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,13 (т, <math>J = 5,6</math> Гц, 2H), 1,87 (м, 2H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 543,3 <math>[M+H]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                 |
| 70 |  <p><i>N</i>-(5-((4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1H</math>: (CDCl<sub>3</sub>): <math>\delta</math> 10,27 (уш. с., 1H), 9,77 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 8,39 (д, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 8,02 (дд, <math>J = 6,1, 2,5</math> Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,21 (д, <math>J = 5,3</math> Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,46 (уш. с., 1H), 6,37 (м, 2H), 5,69-5,74 (м, 1H), 5,53 (уш. с., 1H), 5,03 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,90 (т, <math>J = 5,5</math> Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,25 (с, 8H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 543,4 <math>[M+H]^+</math></p>                                                                  |  <p>T11</p>   |
| 71 |  <p><i>N</i>-(5-((4-(1-(2-амино-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)-5-этилпиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1H</math>: (CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 10,11 (уш. с., 1H), 9,69 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,73 (д, <math>J = 7,9</math> Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,40 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,22-6,36 (м, 2H), 6,07 (уш. с., 1H), 5,64-5,72 (м, 1H), 5,33 (уш. с., 1H), 4,96 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,86 (т, <math>J = 5,5</math> Гц, 2H), 2,79 (к, <math>J = 7,6</math> Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,18-2,28 (м, 8H), 1,11 (т, <math>J = 7,6</math> Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 543,4 <math>[M+H]^+</math></p> |  <p>T12</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 72 | <p>N-(2-((2-(<br/>(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-<br/>этил-4-(1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-1H-<br/>индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-<br/>метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,12 (уш. с., 1H), 9,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (уш. с., 1H), 7,75 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,25-6,36 (м, 2H), 5,96 (уш. с., 1H), 5,66-5,73 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,86 (уш. с., 2H), 2,79 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 2,66-2,69 (м, 6H), 2,23 (с, 8H), 1,14 (т, J = 7,6 Гц, 3H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 585,3 [M+H]<math>^{+}</math></p> | <p>T13</p> |
| 75 | <p>метил-2-((5-акриламино-4-фтор-2-<br/>метоксифенил)амино)-4-(1-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>R48</p> |

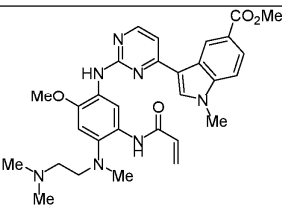
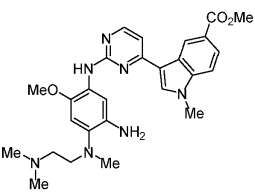
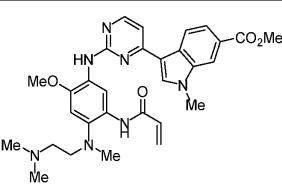
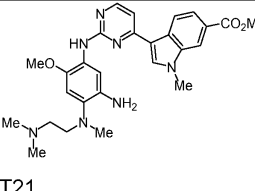
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>(диметиламино)-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,45 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,26 (т, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,16 (т, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 6,75 (д, <math>J=12,0</math> Гц, 1H), 6,50 (дд, <math>J=17,2</math>, 1,2 Гц, 1H), 6,31 (дд, <math>J=17,2</math>, 10,0 Гц, 1H), 5,84 (д, <math>J=10,0</math> Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,05 (с, 6H).</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 505,1 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                      |  |
| 76 |  <p>метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-(диметиламино)-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 9,20 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,62 (м, 1H), 7,58 (дд, <math>J=8,0</math>, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (тд, <math>J=7,2</math>, 0,8 Гц, 1H), 7,10 (тд, <math>J=8,0</math>, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,57 (дд, <math>J=16,8</math>, 10,0 Гц, 1H), 6,41 (дд, <math>J=16,8</math>, 1,2 Гц, 1H), 5,83 (дд, <math>J=10,0</math>, 1,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H),</p>  <p>R49</p> |  |

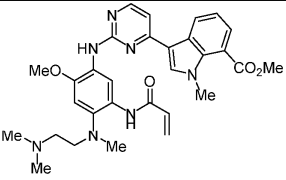
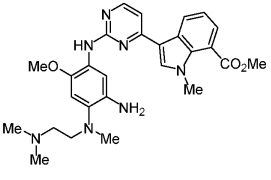
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                               |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>3,69 (с, 3H), 3,07 (т, <math>J = 5,6</math> Гц, 2H), 3,00 (с, 6H), 2,71 (с, 3H), 2,48 (м, 2H), 2,32 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 587,2 <math>[M+H]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                               |
| 77 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-этил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1H</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 9,32 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,64 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,50 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,23 (тд, <math>J=8,0, 0,8</math> Гц, 1H), 7,12 (тд, <math>J=8,4, 0,8</math> Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, <math>J=16,8, 10,0</math> Гц, 1H), 6,42 (дд, <math>J=16,8, 1,6</math> Гц, 1H), 5,82 (дд, <math>J=10,0, 1,6</math> Гц, 1H), 4,98 (септет, <math>J=6,4</math> Гц, 1H), 4,36 (к, <math>J=7,2</math> Гц, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,07 (т, <math>J=5,6</math> Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,47 (м, 2H), 2,31 (с, 6H), 1,52 (т, <math>J=7,2</math> Гц, 3H), 1,06 (д, <math>J=6,4</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 600,3 <math>[M+H]^+</math></p> |  <p>T16</p> |

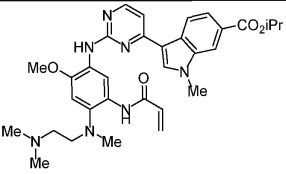
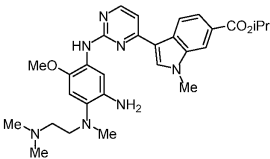
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 78 |  <p>изопропил-4-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 9,25 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,47 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,51 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,36 (тд, <math>J=8,4, 1,2</math> Гц, 1H), 7,28 (тд, <math>J=8,0, 1,2</math> Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, <math>J=17,2, 10,0</math> Гц, 1H), 6,33 (дд, <math>J=17,2, 2,0</math> Гц, 1H), 5,80 (дд, <math>J=10,0, 2,0</math> Гц, 1H), 4,93 (септет, <math>J=6,0</math> Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,08 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,49 (м, 2H), 2,32 (с, 6H), 1,00 (д, <math>J= 6,0</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 614,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T17</p>   |
| 79 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  <p>T18</p> |

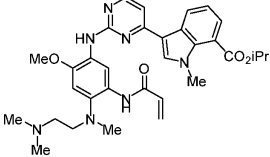
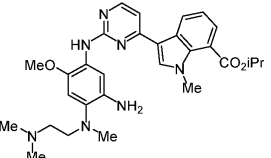
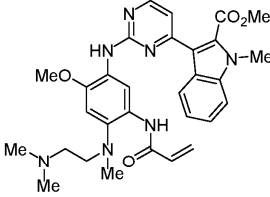
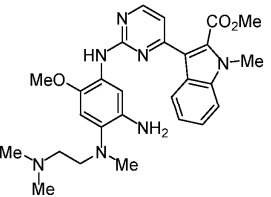
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>метоксифенил)амино)-4-(1-циклопропил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>Н: (ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,15 (с., 1Н), 8,76 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,70 (м, 1Н), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,07-7,02 (м, 2Н), 6,42 (дд, J=16,8, 5,6 Гц, 1Н), 6,27 (дд, J=16,8, 3,0 Гц, 1Н), 5,78 (дд, J=10,0, 3,0 Гц, 1Н), 4,96 (септет, J = 6,0 Гц, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,54 (м, 1Н), 2,88 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 2,73 (с, 3Н), 2,32 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 2,21 (с, 6Н), 1,11 (д, J=6,0 Гц, 6Н), 1,08 (м, 2Н), 0,98 (м, 2Н).</p> <p>ЭС-МС m/z: 612,3 [M+H]<sup>+</sup></p> |                                                                                                |
| 80 |  <p>метил-3-(2-((5-акриламидо-4-(2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1Н-индол-4-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>Н: (MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 9,26 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 8,11 (с, 1Н), 7,71 (дд, J=8,4, 0,8 Гц, 1Н), 7,53 (дд, J=7,2, 0,8 Гц, 1Н), 7,36 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 6,90 (д, J= 5,6 Гц, 1Н), 6,53 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1Н), 6,33 (д, J=16,8 Гц, 1Н), 5,78 (д, J=10,0 Гц, 1Н), 3,984 (с, 3Н),</p>                                                                          |  <p>T19</p> |

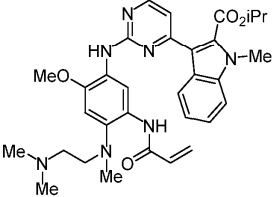
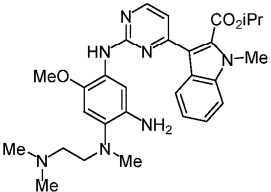


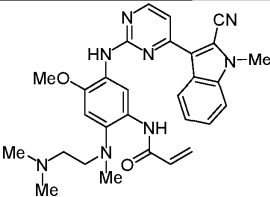
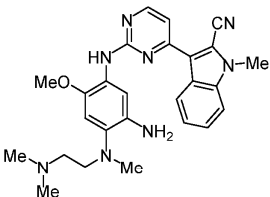
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>3,976 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,08 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,48 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 558,2 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |
| 81 |  <p>метил-3-((2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 3,983 (с, 3H), 3,976 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,08 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,49 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,33 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 558,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>T20</p>   |
| 82 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  <p>T21</p> |

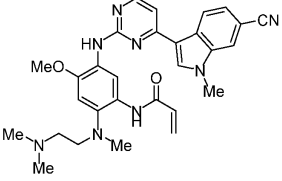
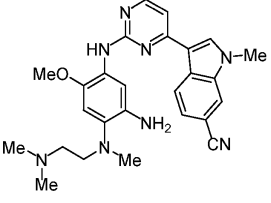
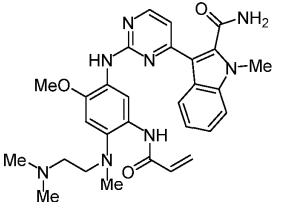
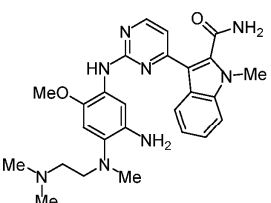
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>метил-3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 10,22 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,37 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 8,35 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 8,16 (д, <math>J=1,6</math> Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (дд, <math>J=8,4</math>, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,43 (дд, <math>J=16,8</math>, 10,0 Гц, 1H), 6,25 (дд, <math>J=16,8</math>, 2,0 Гц, 1H), 5,77 (дд, <math>J=10,0</math>, 2,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 2,97 (т, <math>J=5,6</math> Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,24 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 558,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |                                                                                                |
| 83 |  <p>метил-3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 9,30 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,51 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 8,32 (д, <math>J=5,6</math> Гц, 1H), 7,62 (дд, <math>J=7,2</math>, 1,2 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (дд, <math>J=16,8</math>, 10,0 Гц, 1H), 6,38 (дд, <math>J=16,8</math>, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, <math>J=10,0</math>, 1,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,99 (с, 3H),</p>                                                                                                                                                                       |  <p>T22</p> |

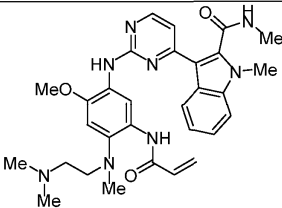
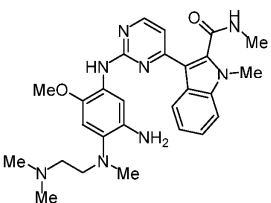
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>3,96 (с, 3H), 3,09 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 558,2 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                               |
| 84 |  <p>изопропил-3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-6-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,75 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,60 (дд, J=17,2, 10,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=17,2, 1,6 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 5,29 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,11 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,3 (с, 6H), 1,44 (д, J=6,4 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 586,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>T23</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 85 |  <p>изопропил-3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-yl)-1-метил-1H-индол-7-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 9,29 (с, 1H), 8,53-8,48 (м, 2H), 8,33 (д, <math>J=5,6</math> Гц, 1H), 7,59 (дд, <math>J=7,2, 0,8</math> Гц, 1H), 7,26 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 1H), 7,22 (т, <math>J= 7,2</math> Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,59 (дд, <math>J=17,2, 10,0</math> Гц, 1H), 6,38 (дд, <math>J=17,2, 1,6</math> Гц, 1H), 5,81 (дд, <math>J=10,0, 1,6</math> Гц, 1H), 5,32 (септет, <math>J= 6,4</math> Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,10 (т, <math>J= 6,0</math> Гц, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (м, 2H), 2,35 (с, 6H), 1,45 (д, <math>J= 6,4</math> Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 586,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T24</p>   |
| 86 |  <p>метил-3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  <p>T25</p> |

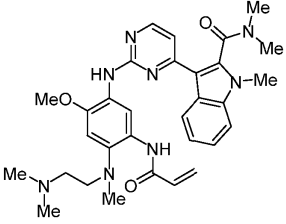
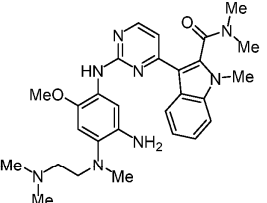
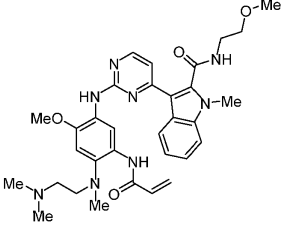
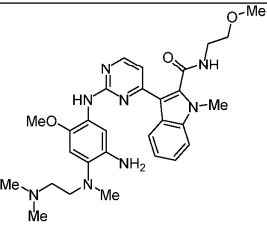
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 9,02 (с, 1H), 8,47 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,92 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,57 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,40 (тд, <math>J=8,4, 1,2</math> Гц, 1H), 7,23 (тд, <math>J=8,0, 1,2</math> Гц, 1H), 7,03 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,51 (дд, <math>J=16,8, 10,4</math> Гц, 1H), 6,31 (дд, <math>J=16,8, 1,6</math> Гц, 1H), 5,77 (дд, <math>J=10,4, 1,6</math> Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,06 (т, <math>J=6,0</math> Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,46 (м, 2H), 2,32 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 558,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| 87 |  <p>изопропил-3-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 9,10 (с, 1H), 8,48 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,85 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,39 (ддд, <math>J=8,4, 6,8, 1,2</math> Гц, 1H), 7,22 (ддд, <math>J=8,4, 7,2, 1,2</math> Гц, 1H), 7,03 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,51 (дд, <math>J=16,8, 10,0</math> Гц, 1H), 6,32 (д, <math>J=16,8, 1,2</math> Гц, 1H), 5,76 (дд, <math>J=10,0, 1,2</math> Гц, 1H), 5,08 (септет, <math>J=6,4</math> Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,04 (т, <math>J=6,0</math> Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,43</p>  <p>T26</p> |  |

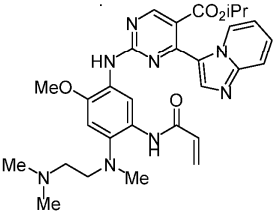
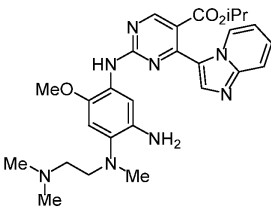
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                               |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>(т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,30 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,4 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 586,2 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |
| 88 |  <p>N-(5-((4-(2-циано-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,10 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=8,4, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J= 5,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,51 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=16,8, 1,2 Гц, 1H), 5,76 (дд, J=10,0, 1,2 Гц, 1H), 5,08 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,04 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,43 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 2,30 (с, 6H), 1,20 (д, J=6,4 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 586,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>T27</p> |

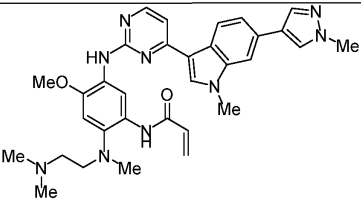
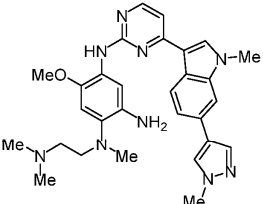
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89 |  <p>N-(5-((4-(6-циано-1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 8,79 (с, 1H), 8,50 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,33 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,41 (дд, <math>J=8,4, 1,6</math> Гц, 1H), 7,23 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,56-6,50 (м, 2H), 5,91-5,87 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,03 (м, 2H), 2,75 (с, 6H), 2,72 (м, 2H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 586,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T28</p>  |
| 90 |  <p>3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-1-метил-1H-индол-2-карбоксамида</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  <p>T29</p> |

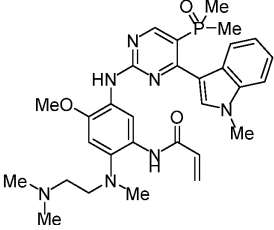
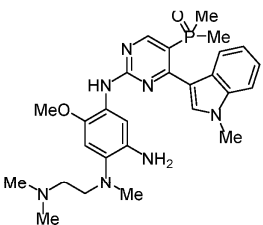
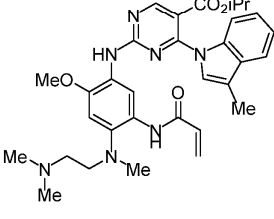
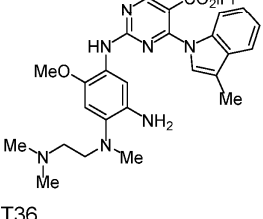
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|    | <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 8,85 (с, 1H), 8,41 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 8,13 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,52 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,34 (ддд, <math>J=8,4, 7,2, 1,2</math> Гц, 1H), 7,21 (ддд, <math>J=8,0, 7,2, 1,2</math> Гц, 1H), 7,15 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,51 (дд, <math>J=16,8, 10,0</math> Гц, 1H), 6,30 (д, <math>J=16,8</math> Гц, 1H), 5,76 (д, <math>J=10,0</math> Гц, 1H), 3,95 (с, 6H), 3,10 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 543,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 91 |  <p>3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-N,1-диметил-1H-индол-2-карбоксамид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{MeOH}-d_4</math>) <math>\delta</math> 8,92 (с, 1H), 8,41 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 8,14 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,53 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,35 (ддд, <math>J=8,4, 7,2, 1,2</math> Гц, 1H), 7,22 (тд, <math>J=8,0, 1,2</math> Гц, 1H), 7,06 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,50 (дд, <math>J=17,2, 10,0</math> Гц, 1H), 6,27 (д, <math>J=17,2</math> Гц, 1H), 5,75 (д, <math>J=10,0</math> Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,33 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 557,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>  <p>T30</p> |  |

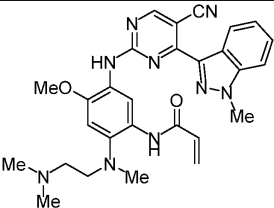
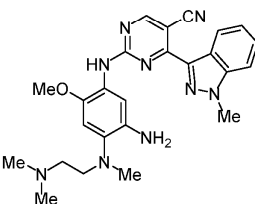
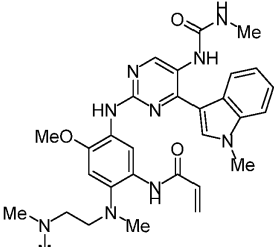
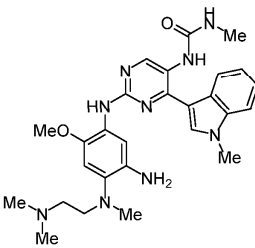


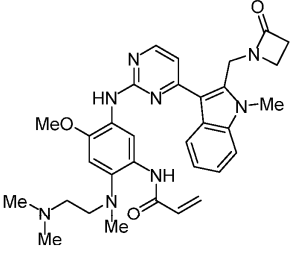
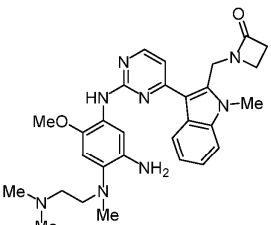
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92 |  <p>3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-N,N,1-триметил-1H-индол-2-карбоксамид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,95 (с, 1H), 8,41 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 8,24 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,55 (д, <math>J=8,4</math> Гц, 1H), 7,35 (ддд, <math>J=8,4, 7,2, 1,2</math> Гц, 1H), 7,26 (ддд, <math>J=8,4, 7,2, 1,2</math> Гц, 1H), 7,10 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,50 (дд, <math>J=16,8, 10,0</math> Гц, 1H), 6,27 (д, <math>J=16,8, 1,2</math> Гц, 1H), 5,75 (дд, <math>J=10,0, 1,2</math> Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 3,10 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 571,3 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T31</p>   |
| 93 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  <p>T32</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>3-(2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-индол-2-арбоксаимид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,98 (с, 1H), 8,40 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=8,4, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=8,0, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,50 (дд, J=16,8, 10,4 Гц, 1H), 6,27 (д, J=16,8, 1,6 Гц, 1H), 5,74 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,50 (с, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,07 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,47 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 601,2 [M+H]<math>^+</math></p> |                                                                                                |
| 94 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(имидазол[1,2-а]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 10,05 (уш.с., 1H), 9,42 (с, 1H), 9,11(д, дт, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,70 (т, J=0,8 Гц, 1H), 7,68</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  <p>T33</p> |

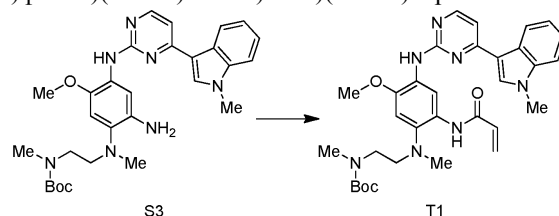
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>(с, 1H), 7,27 (м, 1H), 6,86 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,45-6,40 (м, 2H), 5,72 (м, 1H), 5,19 (септет, J=6,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,96 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,37 (м, 2H), 1,26 (д, J=6,4 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 573,3 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                               |
| 95 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 9,39 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,61 (дд, J=17,2, 10,0 Гц, 1H), 6,40 (дд, J=17,2, 1,2 Гц, 1H), 5,80 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,976 (с, 3H), 3,974 (с, 3H), 3,10 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 2,34 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 580,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>T34</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-(диметилфосфорил)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (MeOH-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,80 (с, 1 H), 8,60 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1 H), 8,31 (с, 1 H), 8,03 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1 H), 7,35 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1 H), 7,14 (тд, <math>J=8,0, 1,8</math> Гц, 1 H), 7,02 (т, <math>J=8,0</math> Гц, 1 H), 6,85 (с, 1H), 6,39 (дд, <math>J=17,2, 10,0</math> Гц, 1 H), 6,18 (дд, <math>J=17,2, 1,6</math> Гц, 1 H), 5,65 (дд, <math>J=10,0, 1,6</math> Гц, 1 H), 3,79 (с, 3 H), 3,78 (с, 3 H), 2,94 (т, <math>J=6,0</math> Гц, 2 H), 2,58 (с, 3 H), 2,35 (т, <math>J=6,0</math> Гц, 2 H), 2,18 (с, 6 H), 1,58 (с, 3 H), 1,55 (с, 3 H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 576,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>T35</p>   |
| 97 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  <p>T36</p> |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>изопропил-2-((5-акриамидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(3-метил-1H-индол-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: не выполняли</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 576,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                 |
| 98 |  <p>N-(5-((5-циано-4-(1-метил-1H-индазол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метоксифенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 10,16 (с, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 5,67 (д, 1H), 5,30 (м, 2H), 4,22 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 2,88 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,33 (м, 6H), 1,42 (м, 2H)</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 526,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p> |  <p>R50</p>   |
| 99 |  <p>N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-5-(3-метилуреидо)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: не выполняли</p> <p>ЭС-МС <math>m/z</math>: 572,2 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                             |  <p>T37</p> |

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 |  <p>N-(2-((2-((диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-2-((2-оксазетидин-1-ил)метил)-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид</p> <p>ЯМР<sup>1</sup>H: (MeOH-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,27 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,91 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,17-7,32 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,48-6,60 (м, 1H), 6,32-6,36 (м, 1H), 5,78 (дд, J=1,57, 10,23 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,05 (т, J=6,02 Гц, 2H), 2,95 (т, J=3,95 Гц, 2H), 2,79 (т, J=3,95 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,47 (т, J=5,96 Гц, 2H), 2,31 (с, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 583,2 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>T38</p> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

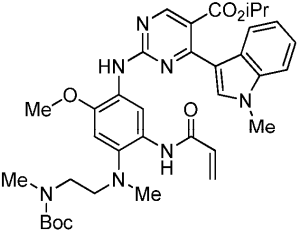
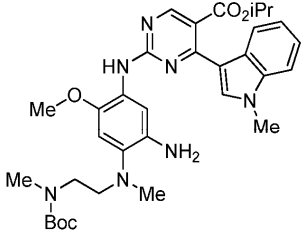
Промежуточное соединение U1. трет-Бутил-(2-((2-акриламидо-5-метокси-4-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат

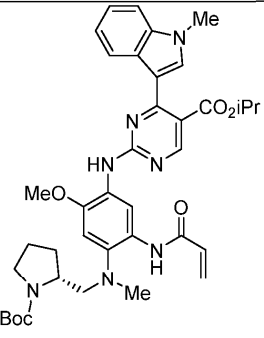
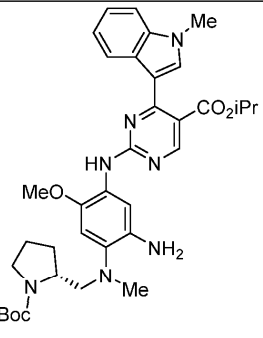
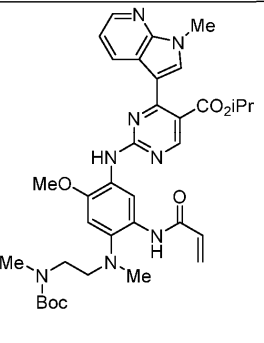
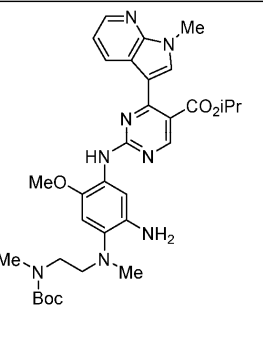


трет-Бутил-(2-((2-акриламидо-5-метокси-4-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат синтезировали способом, аналогичным синтезу примера 1, с тем отличием, что использовали трет-бутил-(2-((2-амино-5-метокси-4-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат (O3).

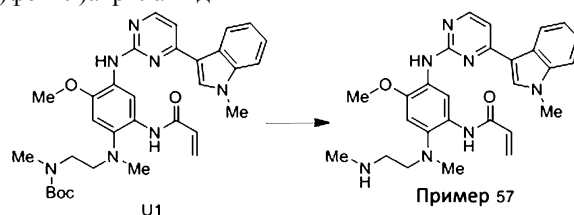
Следующие промежуточные соединения, проиллюстрированные в табл. 28, были синтезированы способом, аналогичным синтезу примера 1.

Таблица 28

| Промежуточное соединение U                                                                    | Анилин                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>U2</p> |  <p>R46</p> |

|                                                                                             |                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>U3</p> |  <p>T14</p> |
|  <p>U4</p> |  <p>T15</p> |

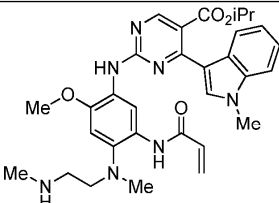
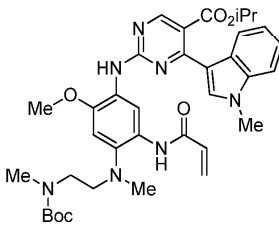
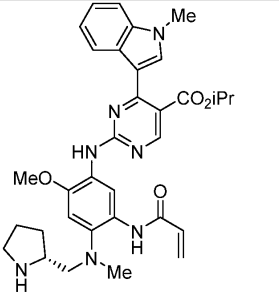
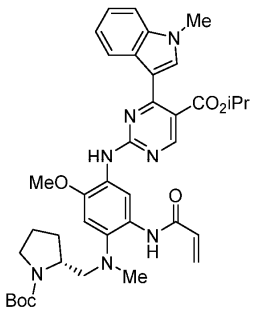
Пример 57. N-(4-Метокси-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламид



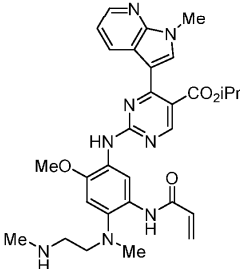
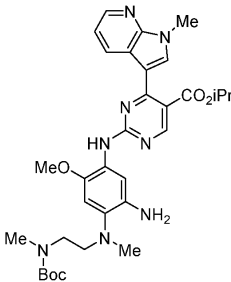
К раствору трет-бутил-2-((2-акриламидо-5-метокси-4-(4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-иламино)фенил)(метил)амино)этил(метил)карбамата (U1) (130 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавили ТФК (1 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Последовательно концентрировали смесь в вакууме. Затем полученный остаток разбавили ДХМ, промыли насыщенным раствором карбоната калия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (5% MeOH/ДХМ) с получением N-(4-метокси-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)-5-((4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида (пример 57) в виде желтого порошка (52 мг, выход 48%). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO- $d_6$ )  $\delta$  9,65(с, 1H), 8,90 (уш. с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28-8,33 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,16-7,24 (м, 3H), 7,0 (м, 1H), 6,25-6,29 (д, 1H), 5,75 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,10 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,58 (с, 3H). МС  $m/z$  574,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Следующие примеры соединений, проиллюстрированные в табл. 29, были синтезированы способом, аналогичным синтезу примера 57.

Таблица 29

| Пример | Соединение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Вос-защищенный амин                                                                            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 58     |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)-амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  <p>U2</p>   |
|        | <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7,82 (с, 1 H), 7,70 (уш. с., 1 H), 7,33 (д, 1 H), 7,25 (д, 1 H), 7,18 (дд, 1 H), 7,00 (дд, 1 H), 6,53 (с, 1 H), 6,37 (д, 1 H), 5,70 (д, 1 H), 5,04 (м, 1 H), 3,87 (с, 6 H), 3,19 (с, 2 H), 2,84 (с, 2 H), 2,52 (с, 3 H), 2,44 (с, 3 H), 1,06 (д, 6 H)</p> <p>MS m/z 573 <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                |
| 73     |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)-амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <math>^1\text{H}</math>: (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 9,57 (уш. с., 1H), 8,86 (с, 1H), 8,46 (уш. с., 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62 (уш. с., 1H), 7,33 (д, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 7,22 (т, <math>J = 7,1</math> Гц, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 6,60-6,71 (м, 2H), 6,37 (д, <math>J = 16,7</math> Гц, 1H), 5,64-5,73 (м, 1H), 5,01 (дт, <math>J = 12,5, 6,2</math> Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,50 (м, 1H), 3,03-3,12 (м,</p> |  <p>U3</p> |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p>1H), 2,90-2,99 (м, 1H), 2,82 (уш. с., 2H), 2,63 (с, 3H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,24-1,36 (м, 2H), 1,06 (д, J = 6,1 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 598,3 [M+H]<sup>+</sup></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                               |
| 74 |  <p>изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксилат</p> <p>ЯМР <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,61 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,71 (уш. с., 1H), 8,54 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J = 4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (уш. с., 1H), 7,87 (с, 1H), 7,09 (дд, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 6,57-6,75 (м, 2H), 6,43 (дд, J = 16,9, 1,8 Гц, 1H), 5,65-5,77 (м, 1H), 5,05 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,86-3,02 (м, 2H), 2,73 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,11 (д, J = 6,4 Гц, 6H)</p> <p>ЭС-МС m/z: 573,3 [M+H]<sup>+</sup></p> |  <p>U4</p> |

Биологические примеры.

Примеры 101. ASV и NPG инсерционные мутации в экзоне 20 EGFR.

Способность соединения селективно ингибировать инсерционные мутации в 20 экзоне EGFR может быть оценена с использованием клетки Ba/F3, линии клеток мыши pro-B, которые были трансдуцированы вставками в 20 экзоне EGFR. Вектор экспрессии pLVX-IRES puro (Clontech), кодирующий NPG (H773\_V774insNPG) или ASV (V769\_D770insASV) вставки в экзон 20 EGFR человека, трансфицировали в клетки HEK293 с помощью Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific), с получением вируса, кодирующего вставки в 20 экзон EGFR. Клетки Ba/F3 (DSMZ), хранимые в питательной среде RPMI 1640, с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки, 200 мкМ L-глутамина/200 мкг/мл пенициллина/200 мкг/мл стрептомицина (Life Technology) и 10 нг/мл ИЛ-3 (R&D system) были инфицированы вирусом EGFR Exon20 и последовательно отобраны с помощью пуроминцина (Life Technology) и элиминации ИЛ-3. Клетки Ba/F3, экспрессирующие вставки в экзон 20 EGFR (называемый Ba/F3-EGFR-Exon20-NPG или Ba/F3-EGFR-Exon20-ASV), могут размножаться в отсутствие ИЛ-3. Антипролиферативная активность соединений была определена следующим образом: клетки BaF3-EGFR-Exon20 (NPG или ASV), высеванные в 96-луночные планшеты (2500 клеток/луночку), обрабатывали серией концентраций (4-кратное разбавление, верхняя концентрация: 10000 нМ) тестируемого соединения (растворенного в ДМСО). Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub>, и число жизнеспособных клеток было косвенно измерено с помощью теста оценки пролиферационной активности (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)). Данный тест представляет собой колориметрический метод для определения числа жизнеспособных клеток путем измерения их метаболической активности при распознавании ферментативного превращения тетразолиевых солей в синие производные

формаза. Реганет (20 мкл) прибавили в каждую лунку и планшеты вернули в инкубатор на 2 ч. Затем абсорбцию в каждой лунке измеряли при 490 нм, используя планшет-ридер Envision (Perkin Elmer). Значения  $IC_{50}$  рассчитывали, определяя концентрацию соединения, требуемую для понижения сигнала MTS на 50% по сравнению с контролем ДМСО в кривых наилучшего приближения, используя программное обеспечение Microsoft XLfit или Accelrys Pipeline Pilot.

Пример 102. Делеция экзона 19 EGFR и конкурентные мутации экзона 20 T790M.

Способность соединения селективно ингибировать делецию в экзоне 19 EGFR и конкурентные мутации T790M может быть оценена, используя клетки Ba/F3, мышиную линию клеток pro-B, которые были трансдуцированы делецией в экзоне 19 EGFR и мутацией T790M. Вектор экспрессии pLVX-IRES puro (Clontech), кодирующий делецию EGFR E746-A750 и мутацию T790M у человека, был трансфицирован в клетки HEK293 с помощью Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific) с получением вируса, кодирующего делецию экзона 19 EGFR и мутации T790M. Клетки Ba/F3 (DSMZ), хранимые в питательной среде RPMI 1640 с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки, 200 мкМ L-глутамин/200 мкг/мл пенициллина/200 мкг/мл стрептомицина (Life Technology) и 10 нг/мл ИЛ-3 (R&D system), были инфицированы с помощью вируса EGFR E746-A750 делеции и вируса T790M мутации и последовательно отобраны с помощью пуромицина (Life Technology) и элиминации ИЛ-3. Клетки Ba/F3, экспрессирующие делецию EGFR E746-A750 и мутацию T790M (называемые Ba/F3-EGFR-Del/T790M), могут размножаться в отсутствие ИЛ-3. Антипролиферативная активность соединений была определена следующим образом: Клетки BaF3-EGFR-Del/T790M, высеянные в 96-луночные планшеты (2500 клеток/лунку), обработали серией концентраций (4-кратное разведение, верхняя концентрация: 10000 нМ) тестируемого соединения (растворенного ДМСО). Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> и число жизнеспособных клеток в каждой лунке косвенно измеряли с помощью теста оценки пролиферационной активности (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)); данный тест представляет собой колориметрический метод для определения числа жизнеспособных клеток путем измерения их метаболической активности, распознаванием ферментативного превращения тетразолиевых солей в синие производные формаза. Реагент (20 мкл) прибавили в каждую лунку и планшеты вернули в инкубатор на 2 ч. Затем абсорбцию в каждой лунке измеряли при 490 нм, используя планшет-ридер Envision (Perkin Elmer). Значения  $IC_{50}$  рассчитывали, определяя концентрацию соединения, требуемую для понижения сигнала MTS на 50% по сравнению с ДМСО контролем в кривых наилучшего приближения, используя программное обеспечение Microsoft XLfit или Accelrys Pipeline Pilot.

Пример 103. EGFR конкурентные мутации экзона 21 L858R и экзона 20 T790M.

Способность соединения селективно ингибировать конкурентные мутации EGFR L858R и T790M может быть оценена, используя клетки Ba/F3, мышиную линию клеток pro-B, которые были трансдуцированы двойными мутациями EGFR L858R и T790M. Вектор экспрессии pLVX-IRES puro (Clontech), кодирующий двойную мутацию EGFR L858R и T790M у человека, был трансфицирован в клетки HEK293 с помощью Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific) с получением вируса, кодирующего двойные мутации EGFR L858R и T790M. Клетки Ba/F3 (DSMZ), хранимые в питательной среде RPMI 1640 с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки, 200 мкМ L-глутамин/200 мкг/мл пенициллина/200 мкг/мл стрептомицина (Life Technology) и 10 нг/мл ИЛ-3 (R&D system), были инфицированы вирусом двойных мутаций EGFR L858R и T790M и последовательно отобраны с помощью пуромицина (Life Technology) и элиминации ИЛ-3. Клетки Ba/F3, экспрессирующие двойную мутацию EGFR L858R и T790M (называемые Ba/F3-EGFR L858R/T790M), могут размножаться в отсутствие ИЛ-3. Антипролиферативную активность соединений определяли следующим образом: клетки BaF3-EGFR L858R/T790M, высеянные в 96-луночные планшеты (2500 клеток/лунку), были обработаны серией концентраций (4-кратное разведение, верхняя концентрация: 10000 нМ) тестируемого соединения (растворенного в ДМСО). Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> и число жизнеспособных клеток в каждой лунке косвенно измеряли с помощью теста оценки пролиферационной активности (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)); данный тест представляет собой колориметрический метод для определения числа жизнеспособных клеток путем измерения их метаболической активности, распознавая ферментативное превращение тетразолиевых солей в синие производные формаза. Реагент (20 мкл) прибавили в каждую лунку и планшеты вернули в инкубатор на 2 ч. Затем абсорбцию в каждой лунке измерили при 490 нм, используя планшет-ридер Envision (Perkin Elmer). Значения  $IC_{50}$  рассчитали, определяя концентрацию соединения, требуемую для понижения сигнала MTS на 50% по сравнению с контролем ДМСО в кривых наилучшего приближения, используя программное обеспечение Microsoft XLfit или Accelrys Pipeline Pilot.

Пример 104. Инсерционная мутация HER2 экзона 20 YVMA.

Способность соединения селективно ингибировать инсерционные мутации Her2 экзона 20 YVMA может быть оценена, используя клетки Ba/F3, мышиную линию клеток pro-B, которые были трансдуцированы вставками Her2 Exon20 YVMA. Вектор экспрессии pLVX-IRES puro (Clontech), кодирующий вставки EGFR экзона 20 YVMA (A775\_G776ins YVMA) у человека, был трансфицирован в клетки HEK293 с помощью Trans-Lentiviral ORF Packaging System (Thermo Scientific), с получением вируса, ко-

дирующего вставки в экзоне 20 EGFR. Клетки Ba/F3 (DSMZ), хранимые в питательной среде RPMI 1640 с добавками 10% фетальной бычьей сыворотки, 200 мкМ L-глутамин/200 мкг/мл пенициллина/200 мкг/мл стрептомицина (Life Technology) и 10 нг/мл ИЛ-3 (R&D system), были инфицированы вирусом EGFR Exon20 и последовательно отобраны с помощью путомицина (Life Technology) и элиминации ИЛ-3. Клетки Ba/F3, экспрессирующие вставки Her2 Exon20 YVMA (называемые Ba/F3- Her2 Exon20 YVMA), могут размножаться в отсутствие ИЛ-3. Пролиферативную активность соединений определили следующим образом: клетки BaF3- Her2 Exon20 YVMA, посеянные в 96-луночные планшеты (2500 клеток/лунку), обработали серией концентраций (4-кратное разведение, верхняя концентрация: 10000 нМ) тестируемого соединения (растворенного в ДМСО). Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> и число жизнеспособных клеток в каждой лунке косвенно измерили с помощью теста оценки пролиферативной активности (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)); данный тест представляет собой колориметрический метод для определения числа жизнеспособных клеток путем измерения их метаболической активности, распознаванием ферментативного превращения тетразолиевых солей в синие производные формазана. Реагент (20 мкл) прибавили в каждую лунку и планшеты вернули в инкубатор на 2 ч. Затем абсорбцию в каждой лунке измерили при 490 нм, используя планшет-ридер Envision (Perkin Elmer). Значения IC<sub>50</sub> рассчитали, определяя концентрацию соединения, требуемую для понижения сигнала MTS на 50% по сравнению с контролем ДМСО в кривых наилучшего приближения, используя программное обеспечение Microsoft XLfit или Accelrys Pipeline Pilot.

В табл. 30 приведены данные IC<sub>50</sub> для вставок ASV и NPG в мутантный экзон 20 EGFR для иллюстративных примеров соединений. Данные IC<sub>50</sub> мутации DT приведены вместе с данными IC<sub>50</sub> вставки YVMA в мутантный экзон 20 HER2 для иллюстративных примеров соединений. Соединения группы А имеют значение IC<sub>50</sub> для указанных ниже мутаций около 100 нМ. Соединения группы В имеют значение IC<sub>50</sub> для указанных мутаций между около 100 до около 500 нМ. Соединения группы С имеют значение IC<sub>50</sub> для указанных мутаций больше чем около 500 до около 1 мкМ. Соединения группы D имеет значение IC<sub>50</sub> для указанной мутации большее чем около 1 мкМ. "НЕТ ДАННЫХ" означает, что данные отсутствуют и это не должно быть интерпретировано как соединение, имеющее конкретную активность, такую как, например, группа D.

Таблица 30

| При<br>мер | IC <sub>50</sub><br>вставка<br>ASV в 20<br>экзон<br>EGFR | IC <sub>50</sub><br>вставка<br>NPG в 20<br>экзон<br>EGFR | IC <sub>50</sub> T790M<br>мутации<br>делеции 19<br>экзона<br>EGFR | IC <sub>50</sub> L858R и<br>T790M<br>мутации 21<br>экзона EGFR | IC <sub>50</sub> вставка<br>Her2 в 20<br>экзон YVMA |
|------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1          | НЕТ<br>ДАННЫХ                                            | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | B                                                   |
| 2          | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | B                                                   |
| 3          | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | B                                                   |
| 4          | B                                                        | A                                                        | B                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | B                                                   |
| 5          | B                                                        | B                                                        | B                                                                 | B                                                              | B                                                   |
| 6          | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | B                                                   |
| 7          | B                                                        | A                                                        | A                                                                 | A                                                              | B                                                   |
| 8          | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | A                                                   |
| 9          | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | A                                                              | A                                                   |
| 10         | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | A                                                              | A                                                   |
| 11         | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | A                                                   |
| 12         | D                                                        | D                                                        | D                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | D                                                   |
| 13         | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | A                                                   |
| 14         | A                                                        | A                                                        | A                                                                 | НЕТ<br>ДАННЫХ                                                  | A                                                   |

|    |               |   |   |               |   |
|----|---------------|---|---|---------------|---|
| 15 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 16 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 17 | A             | A | A | A             | A |
| 18 | D             | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 19 | B             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 20 | B             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 21 | C             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 22 | B             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 23 | B             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 24 | B             | A | A | A             | C |
| 25 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 26 | НЕТ<br>ДАННЫХ | C | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 27 | НЕТ<br>ДАННЫХ | C | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 28 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |

|    |               |   |   |               |   |
|----|---------------|---|---|---------------|---|
| 29 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 30 | A             | A | A | A             | A |
| 31 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 32 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 33 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 34 | A             | A | A | A             | A |
| 35 | A             | A | A | A             | A |
| 36 | A             | A | A | A             | A |
| 37 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 38 | A             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 39 | B             | A | D | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 40 | B             | B | C | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 41 | C             | B | D | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 42 | D             | D | D | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |

|    |               |   |   |               |   |
|----|---------------|---|---|---------------|---|
| 43 | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 44 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 45 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 46 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 47 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 48 | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 49 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 50 | НЕТ<br>ДАННЫХ | D | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 51 | B             | A | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 52 | A             | A | A | A             | B |
| 53 | НЕТ<br>ДАННЫХ | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 54 | НЕТ<br>ДАННЫХ | C | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 55 | D             | B | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 56 | A             | A | A | A             | A |

|    |   |               |   |               |   |
|----|---|---------------|---|---------------|---|
| 57 | B | A             | A | A             | B |
| 58 | A | A             | A | A             | A |
| 59 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 60 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 61 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 62 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 63 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 64 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 65 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 66 | A | A             | A | A             | A |
| 67 | A | A             | A | A             | A |
| 68 | B | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 69 | B | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 70 | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A             | B |

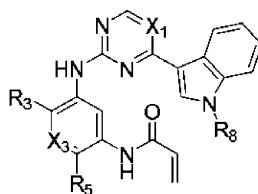


|    |   |               |   |               |   |
|----|---|---------------|---|---------------|---|
| 71 | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A             | B |
| 72 | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A             | B |
| 73 | A | A             | A | A             | A |
| 74 | A | A             | A | B             | B |
| 75 | D | C             | B | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 76 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 77 | A | A             | A | A             | A |
| 78 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | A |
| 79 | A | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 80 | D | D             | D | НЕТ<br>ДАННЫХ | D |
| 81 | B | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | C |
| 82 | B | A             | A | НЕТ<br>ДАННЫХ | B |
| 83 | B | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A             | B |
| 84 | C | НЕТ<br>ДАННЫХ | A | A             | C |

|     |               |               |               |               |               |
|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 85  | B             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | B             |
| 86  | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | C             |
| 87  | B             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | C             |
| 88  | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | B             |
| 89  | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | B             |
| 90  | B             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | C             |
| 91  | B             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | B             | C             |
| 92  | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | B             |
| 93  | C             | НЕТ<br>ДАННЫХ | B             | C             | D             |
| 94  | A             | A             | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             |
| 95  | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             | A             | B             |
| 96  | D             | НЕТ<br>ДАННЫХ | B             | B             | D             |
| 97  | B             | A             | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | B             |
| 98  | A             | A             | A             | НЕТ<br>ДАННЫХ | A             |
| 99  | C             | НЕТ<br>ДАННЫХ | D             | D             | D             |
| 100 | НЕТ<br>ДАННЫХ | НЕТ<br>ДАННЫХ | НЕТ<br>ДАННЫХ | НЕТ<br>ДАННЫХ | НЕТ<br>ДАННЫХ |

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы Bf



Формула Bf

или его фармацевтически приемлемая соль,

где  $X_1$  выбран из N и  $CR_1$ ;

$X_3$  выбран из N и  $CR_4$ ;

$R_1$  представляет собой сложноэфирную группу, замещенную 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_3$  и  $R_4$ , каждый независимо, выбраны из H, алкила и алкокси;

$R_5$  выбран из алкила, алкенила, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $-OR_{11}$  и  $-SR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $R_{10}$  и  $R_{11}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклическую или гетероарильную группу, каждая из которых замещена 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

$R_8$  выбран из H,  $C_{6-10}$ ацила, алкила, циклоалкила, амидо, amino, карбонила и мочевины, каждый из кото-

рых замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ;

каждый из  $R_{10}$  и  $R_{11}$  независимо выбран из H,  $C_{6-10}$ ацила, алкила, карбонила, циклоалкила, гетероцикло-алкила,  $C_{6-14}$ арила и гетероарила, каждый из которых независимо замещен 0, 1, 2 или 3  $R_{12}$ ; и

каждый  $R_{12}$  независимо выбран из  $C_{6-10}$ ацила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, арилокси, алкокси-карбонила, амидо, amino, карбонила, сложноэфирной группы, галогена, CN,  $NO_2$ , гидроксила, циклоал-кила, гетероциклила, гетероциклоалкила,  $C_{6-14}$ арила, алкоксиалкила, aminoалкила и гетероарила; при этом в каждом случае

алкил относится к радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему от одного до десяти атомов углерода;

алкенил относится к радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему по меньшей мере одну двойную связь и от двух до десяти атомов углерода;

алкинил относится к радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, содержащему по меньшей мере одну тройную связь и от двух до десяти атомов углерода;

алкокси относится к -O-алкильной группе;

циклоалкил относится к 3-10-членному циклическому радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода;

гетероциклоалкил или гетероциклил относится к 3-18-членному неароматическому циклическому ради-калу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы;

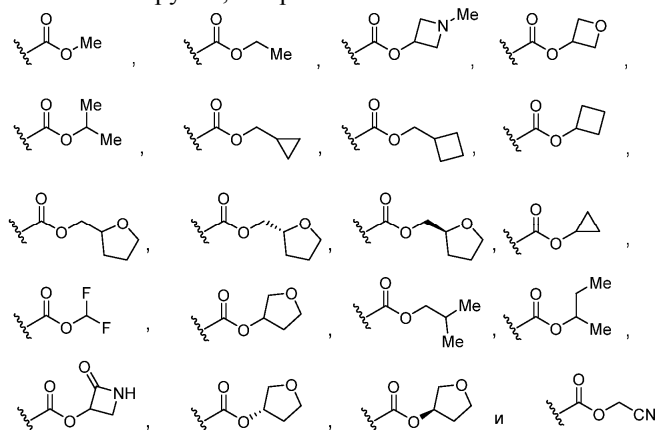
гетероарил относится к 5-18-членной ароматической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы;

амидо относится к химическому фрагменту формулы  $-C(O)N(R^b)_2$ , где  $R^b$  независимо выбран из водоро-да, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, циклоалкила, циклоалкилалкила и гетероциклоалкила;

амино относится к группе, представляющей собой радикал  $-N(R^b)_2$ ,  $-N(R^b)-R^b$  или  $-R^bN(R^b)R^b$ , где каж-дый  $R^b$  независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, циклоалкила, цикло-алкилалкила и гетероциклоалкила;

карбонил относится к радикалу  $-(C=O)-$ ;

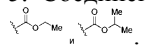
сложноэфирная группа относится к группе, выбранной из



2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающиеся тем, что  $X_1$  представляет собой  $CR_1$  и  $R_1$  представляет собой сложноэфирную группу.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 2, отличающиеся тем, что  $X_3$  представ-ляет собой  $CR_4$  и  $R_4$  представляет собой H.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.2, отличающиеся тем, что  $R_1$  представляет собой  алкил.

5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.4, отличающиеся тем, что  $R_1$  выбран из .

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что  $R_3$  выбран из H и алкокси.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.6, отличающиеся тем, что алкокси представ-ляет собой -OMe.

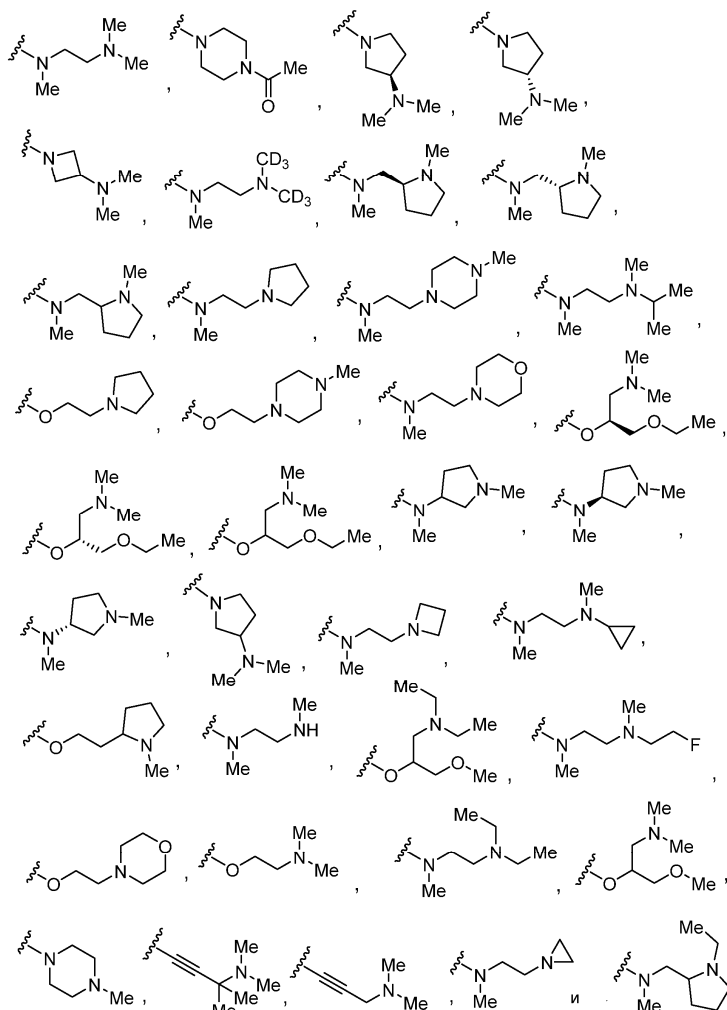
8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что  $R_5$  пред-ставляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $R_{10}$  представляет собой алкил,  $R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный 1 или 2  $R_{12}$ , и  $R_{12}$  представляет собой amino или гетероциклоалкил.

9. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что  $R_5$  пред-ставляет собой  $-NR_{10}R_{11}$  и  $R_{10}$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гете-роциклическую или гетероарильную группу, замещенную 0 или 1  $R_{12}$ .

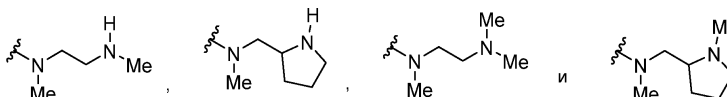
10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что  $R_5$  пред-ставляет собой  $-OR_{11}$ ,  $R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный 0, 1 или 2  $R_{12}$ , и каждый  $R_{12}$  независимо

выбран из гетероциклила, гетероциклоалкила, алкоксиалкила и аминоалкила.

11. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что R<sub>5</sub> выбран из



12. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по пп.1, 2 или 3, отличающиеся тем, что R<sub>5</sub> выбран из



13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающиеся тем, что

$X_1$  представляет собой  $CR_1$ ;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$R_1$  представляет собой сложноэфирную группу;

$R_3$  представляет собой алкокси;

$R_4$  представляет собой  $H$ ;

$R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ;

$R_8$  выбран из H и алкила;

R<sub>10</sub> представляет собой алкил и

$R_{11}$  представляет собой алкил, замещенный одним  $R_{12}$ ; и

$R_{12}$  представляет собой amino или гетероциклоалкил.

14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающиеся тем, что

$X_1$  представляет собой  $CR_1$ ;

$X_3$  представляет собой  $CR_4$ ;

$R_1$  представляет собой сложноэфирную группу;

$R_3$  представляет собой алкокси:

$R_4$  представляет собой  $N$ :

$R_5$  выбран из H, алкинила,  $-NR_{10}R_{11}$  и  $-OR_{11}$ , каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2  $R_{12}$ ; и  $R_{12}$  представляет собой амино-, алкокси- или гетероциклоалкил; или когда  $R_5$  представляет собой  $-NR_{10}R_{11}$ ,  $R_{10}$  и  $R_{11}$  совместно с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать гетероциклическую

или гетероарильную группу, каждая из которых замещена 1 R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> представляет собой алкил или amino;

R<sub>8</sub> представляет собой алкил и

каждый из R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> независимо представляет собой алкил, каждый из которых независимо замещен 0, 1 или 2 R<sub>12</sub>, и R<sub>12</sub> представляет собой amino, алкокси или гетероциклоалкил.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающиеся тем, что соединение формулы Bf представляет собой соединение, выбранное из

втор-бутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

циклопропилметил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

циклобутил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

оксетан-3-ил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

этил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

изопропил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил(2-(метиламино)этил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-4-метокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-(N-метилизобутирамидо)пиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

N-(2-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-5-((5-изобутирамидо-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-4-метоксифенил)акриламида;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

метил-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

этил-(R)-2-((5-акриламидо-2-метокси-4-(метил((1-метилпирролидин-2-ил)метил)амино)фенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-(2-(диметиламино)этокси)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

метил-2-((5-акриламидо-4-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

метил-2-((5-акриламидо-4-(3-(диметиламино)пропил)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

метил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-(диметиламино)-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-этил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата;

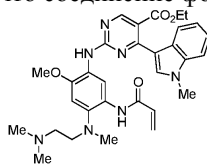
изопропил-4-(1-ацетил-1Н-индол-3-ил)-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)пиримидин-5-карбоксилата;

изопропил-2-((5-акриламидо-4-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-метоксифенил)амино)-4-(1-циклопропил-1Н-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксилата и

N-(2,4-диметокси-5-((4-(1-метил-1Н-индол-3-ил)-5-пиваламидопиримидин-2-ил)амино)фенил)акриламида;

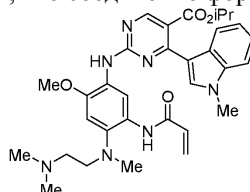
или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



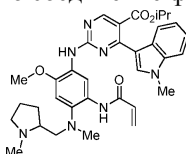
или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



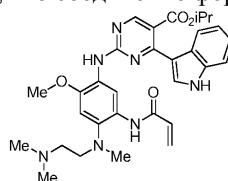
или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



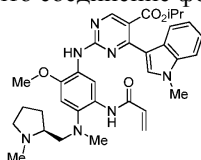
или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



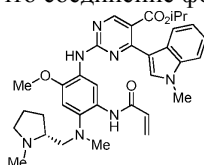
или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



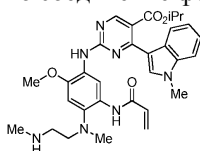
или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



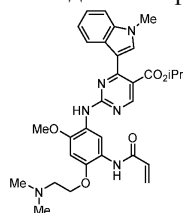
или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



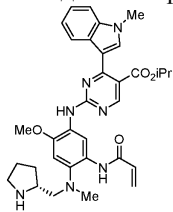
или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



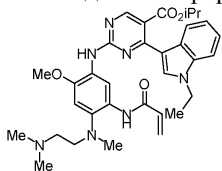
или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы Vf представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Фармацевтическая композиция для лечения рака, связанного с одной или более инсерционных или делеционных мутаций в домене экзона 20 EGFR или HER2, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-25 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

27. Способ лечения рака, связанного с одной или более инсерционных или делеционных мутаций в домене экзона 20 EGFR или HER2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легких.

29. Способ по п.27, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

30. Применение соединения формулы Vf или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-25 для лечения рака, связанного с одной или более инсерционных или делеционных мутаций в домене экзона 20 EGFR или HER2.

31. Применение по п.30, отличающееся тем, что рак представляет собой рак легких.

32. Применение по п.30, отличающееся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких (НМРЛ).

