

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091491** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.11.13

(22) Дата подачи заявки
2018.12.20

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ БЕНЗИЛАМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДОПИРИМИДИНОНЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ SOS1**

(31) 17209865.9

(32) 2017.12.21

(33) EP

(86) PCT/EP2018/086197

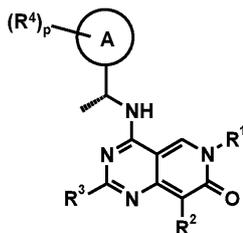
(87) WO 2019/122129 2019.06.27

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Рамхартер Йюрген, Кофинк
Кристиана, Штадтмюллер Хайнц,
Вунберг Тобиас, Хоффман Марко
Ханс, Баум Анке, Гмахль Михаэль,
Рудольф Доротея Ингрид, Саварезе
Фабио, Остермайер Маркус, Франк
Маркус, Гилле Анника, Гёппер
Штефан, Сантагостино Марко,
Виппих Юлиан (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I)



где группы R¹-R⁴, A и p имеют значения, указанные в формуле и описании изобретения, их применение в качестве ингибиторов SOS1, фармацевтические композиции, которые содержат соединения этого типа, и их применение в качестве лекарственных средств/медицинское применение, особенно в качестве средств для лечения и/или предотвращения онкологических заболеваний.

**202091491
A1**

202091491

A1

Sevenless 1), способствует высвобождению GDP из белков семейства RAS, обеспечивая связывание GTP (Chardin et al., Science, 1993, 260 (5112): 1338-43).

Находясь в GTP-связанном состоянии, белки семейства RAS являются активными и задействуют эффекторные белки, включая C-RAF и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), чтобы стимулировать путь RAF/митоген или внклеточных сигнальных киназ (MEK/ERK), путь PI3K/ АКТ/мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и путь RalGDS (стимулятор диссоциации Ral-гуаниновых нуклеотидов) (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl)., 2016, 94 (3): 253-8; Rodriguez-Viciano et al. al., Cancer Cell. 2005, 7 (3): 205-6). Эти пути влияют на разнообразные клеточные процессы, такие как пролиферация, выживание, метаболизм, подвижность, ангиогенез, иммунитет и рост (Young et al., Adv. Cancer Res., 2009, 102: 1-17; Rodriguez-Viciano et al., Cancer Cell 2005, 7 (3): 205-6).

Связанные со злокачественными новообразованиями мутации в белках семейства RAS подавляют их собственную внутреннюю и GAP-индуцированную активность ГТФазы, что приводит к увеличению популяции GTP-связанных/активных белков семейства RAS (McCormick et al., Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19 (4): 451-4; Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13 (9): 1325-35). Это, в свою очередь, приводит к постоянной активации эффекторных путей (например, путей MEK/ERK, PI3K/АКТ/mTOR, RalGDS), расположенных по ходу транскрипции белков семейства RAS. Мутации KRAS (например, аминокислоты G12, G13, Q61, A146) обнаружены при различных видах рака человека, включая рак легких, колоректальный рак и рак поджелудочной железы (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13 (11): 828-51).

Мутации в HRAS (например, аминокислоты G12, G13, Q61) и NRAS (например, аминокислоты G12, G13, Q61, A146) также обнаруживаются в различных типах злокачественного новообразования человека, однако, как правило, с меньшей частотой по сравнению с мутациями KRAS (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13 (11): 828-51). Изменения (например, мутация, сверхэкспрессия, амплификация генов) в белках семейства RAS также были описаны как механизм устойчивости к лекарственным препаратам от злокачественных новообразований, таким как антитела к EGFR, цетуксимаб и панитумумаб (Leto et al., J. Mol. Med. (Berl) . 2014 Jul; 92 (7): 709-22) и ингибитор тирозинкиназы EGFR осимертиниб/AZD9291 (Ortiz-Cuaran et al., Clin.

Cancer Res., 2016, 22 (19): 4837-47; Eberlein et al. , Cancer Res., 2015, 75 (12): 2489-500).

Son of Sevenless 1 (SOS1) представляет собой человеческий гомолог первоначально идентифицированного белка *Drosophila* Son of Sevenless (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82 (9): 1049-56; Chardin et al., Cytogenet. Cell. Genet., 1994, 66 (1): 68-9). Белок SOS1 состоит из 1333 аминокислот (150 кДа). SOS1 представляет собой многодоменный белок с двумя тандемными N-терминальными гистоновыми доменами (HD), с последующим доменом гомологии Dbl (DH), доменом гомологии Плекстрина (PH), спиральным линкером (HL), мотивом обменника RAS (REM), доменом гомологии CDC25 и C-терминальным обогащенным пролином доменом (PR). SOS1 имеет два сайта связывания для белков семейства RAS; каталитический сайт, который связывает GDP-связанные белки семейства RAS, чтобы способствовать обмену гуаниновых нуклеотидов, и аллостерический сайт, который связывает GTP-связанные белки семейства RAS, что вызывает дальнейшее повышение каталитической GEF-функции SOS1 (Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. US A., 2006, 103 (45): 16692-7; Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82 (9): 1049-56).

Опубликованные данные указывают на критически важное участие SOS1 в активации мутанта KRAS и онкогенной сигнальной трансдукции в злокачественном новообразовании (Jeng et al., Nat. Commun., 2012, 3: 1168). Истощение уровней SOS1 снижало скорость пролиферации и выживаемость опухолевых клеток, несущих мутацию KRAS, тогда как в клеточных линиях KRAS дикого типа эффекта не наблюдалось. Эффект потери SOS1 невозможно было спасти введением каталитического сайта мутированного SOS1, демонстрируя существенную роль GEF-активности SOS1 в мутантных раковых клетках KRAS.

SOS1 принимает критически важное участие в активации сигнальной трансдукции белков семейства RAS в злокачественном новообразовании с помощью механизмов, отличных от мутации в белках семейства RAS. SOS1 взаимодействует с адаптерным белком Grb2, и полученный комплекс SOS1/Grb2 связывается с активированными/фосфорилированными рецепторными тирозинкиназами (например, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL) (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82 (9): 1049-56).

SOS1 также рекрутируется на другие фосфорилированные рецепторы клеточной поверхности, такие как Т-клеточный рецептор (TCR), В-клеточный рецептор (BCR) и моноцитарный рецептор колониестимулирующего фактора (Salojin et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275 (8)). : 5966-75). Такая локализация SOS1 на
5 плазматической мембране, проксимальной к белкам семейства RAS, позволяет SOS1 стимулировать активацию белка семейства RAS. SOS1-активация белков семейства RAS также может быть опосредована взаимодействием SOS1/Grb2 с онкопротеином BCR-ABL, обычно встречающимся при хроническом
10 миелогенном лейкозе (Kardinal et al., 2001, *Blood*, 98: 1773–81; Sini et al., *Nat Cell Biol.*, 2004, 6 (3): 268-74).

Кроме того, изменения в SOS1 были причастны к злокачественному новообразованию. Мутации SOS1 обнаруживаются в эмбриональных рабдомиосаркомах, тубулярных аденомах яичка, зернисто-клеточных опухолях
15 кожи (Denayer et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49 (3): 242-52) и аденокарциноме легкого (Cancer Genome Atlas Research Network., *Nature*. 2014, 511 (7511): 543-50). Между тем, сверхэкспрессия SOS1 была описана при раке мочевого пузыря (Watanabe et al., *IUBMB Life.*, 2000, 49 (4): 317-20) и раке предстательной железы (Timofeeva et al., *Int. J. Oncol.* , 2009, 35 (4): 751-60). В
20 дополнение к злокачественному новообразованию наследственные мутации SOS1 участвуют в патогенезе РАСопатий, как, например, синдром Нунана (NS), кардио-фацио-кожный синдром (CFC) и наследственный фиброматоз десны типа 1 (Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82 (9): 1049-56).

SOS1 также является GEF для активации ГТФаз RAC1 (связанный с Ras C3 ботулинического токсина субстрат 1) (Innocenti et al., *J. Cell Biol.*, 2002, 156 (1):
25 125-36). RAC1, как и белки семейства RAS, участвует в патогенезе различных злокачественных новообразований и других заболеваний человека (Bid et al., *Mol. Cancer Ther.* 2013, 12 (10): 1925-34).

Son of Sevenless 2 (SOS2), гомолог SOS1 в клетках млекопитающих, также действует как GEF для активации белков семейства RAS (Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82 (9): 1049-56; Buday et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 2008, 1786
30 (2): 178-87). Опубликованные данные моделей нокаутных мышей указывают на излишнюю роль SOS1 и SOS2 в гомеостазе у взрослых особей мышей. В то время как нокаут зародышевой линии SOS1 у мышей приводит к летальности во время среднеэмбрионального периода беременности (Qian et al., *EMBO J.*, 2000,

19 (4): 642-54), SOS1-нокаутные взрослые особи мышей в системных условиях являются жизнеспособными (Baltanás et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33 (22): 4562-78). Нацеливание на ген SOS2 не приводило к явному фенотипу у мышей (Esteban et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20 (17): 6410-3). Напротив, двойной нокаут SOS1 и SOS2 приводит к быстрой летальности у взрослых особей мышей (Baltanás et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33 (22): 4562-78). Эти опубликованные данные свидетельствуют о том, что селективное нацеливание на индивидуальные изоформы SOS (например, селективное нацеливание на SOS1) может быть вполне допустимо для достижения терапевтического индекса между злокачественными новообразованиями, обусловленными SOS1/белок семейства RAS (или другими патологиями SOS1/белок семейства RAS), и нормальными клетками и тканями.

Ожидается, что селективное фармакологическое ингибирование связывания каталитического сайта SOS1 с белками семейства RAS предотвратит SOS1-опосредованную активацию белков семейства RAS до GTP-связанной формы. Ожидается, что такие соединения-ингибиторы SOS1 будут в результате ингибировать сигнальную трансдукцию в клетках, расположенных по ходу транскрипции белков семейства RAS (например, фосфорилирование ERK). Ожидается, что в раковых клетках, связанных с зависимостью от белков семейства RAS (например, мутантные раковые клеточные линии KRAS), соединения-ингибиторы SOS1 будут обеспечивать противораковую эффективность (например, ингибирование пролиферации, выживание, метастазирования и т.д.). Высокая эффективность в отношении ингибирования SOS1:связывание белков семейства RAS (значения IC50 на наномолярном уровне) и фосфорилирование ERK в клетках (значения IC50 на наномолярном уровне) являются желательными характеристиками для соединения-ингибитора SOS1. Кроме того, желательной характеристикой соединения-ингибитора SOS1 было бы селективное ингибирование SOS1 по сравнению с SOS2. Этот вывод основан на жизнеспособном фенотипе мышей с нокаутом SOS1 и летальности мышей с двойным нокаутом SOS1/SOS2, как описано выше.

Эти характерные особенности не были полностью достигнуты в ранее описанных соединениях-ингибиторах SOS1. В последние десятилетия взаимодействие белков семейства RAS-белков SOS1 получило все большее признание. До сегодняшнего дня несколько попыток идентифицировать и

оптимизировать связующие, которые нацелены либо на эффекторный сайт связывания RAS, либо на каталитический сайт связывания SOS1 (для отобранного обзора см .: Lu et al., ChemMedChem. 2016, 11 (8): 814-21), были предприняты с ограниченным успехом.

5 Недавно были идентифицированы небольшие активирующие молекулы, которые связываются с липофильным карманом SOS1 в непосредственной близости от сайта связывания RAS (Burns et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2014, 111 (9): 3401-6). Однако связывание этих молекул, по-видимому, приводит к усилению обмена нуклеотидов и, следовательно, к активации RAS вместо
10 дезактивации.

 В попытке стабилизировать взаимодействие белок-белок белков семейства RAS с SOS1 и предотвратить перегрузку белков семейства RAS с GTP, в результате были идентифицированы несколько разных фрагментов (Winter et al., J. Med. Chem. 2015, 58 (5).): 2265-74). Однако обратимое связывание
15 фрагментов с SOS1 не привело к измеримому влиянию на обмен нуклеотидов, и наблюдался только слабый эффект для фрагментов, ковалентно связанных с RAS.

 Также недавно были проведены исследования с целью объединения рационального дизайна и скрининговых платформ для идентификации
20 низкомолекулярных ингибиторов SOS1 (Evelyn et al., Chem. Biol. 2014, 21 (12): 1618-28; Evelyn et al., J. Biol. Chem. 2015, 290 (20): 12879-98; Zheng et al., WO 2016/077793), то есть соединений, которые связываются с SOS1 и ингибируют взаимодействие белок-белок с белками семейства RAS. Хотя соединения с небольшим ингибиторным действием на SOS1 и были идентифицированы,
25 эффект на обмен гуаниновых нуклеотидов и модуляцию клеточной сигнальной трансдукции (например, фосфорилирование ERK) является слабым.

 В WO 2018/115380 и WO 2018/172250 раскрыты ингибиторы SOS на основе хиназолина.

 В данном документе мы описываем новые соединения-ингибиторы SOS1,
30 которые связываются с каталитическим сайтом SOS1 (подтверждено с помощью кристаллографии) и одновременно предотвращают взаимодействия и активацию белков семейства RAS. Это приводит к выраженному ингибиторному действию на взаимодействие SOS1 с белками семейства RAS, в частности KRAS (с активностью с низким однозначным наномолярным значением IC50) и,

следовательно, к значительному снижению фосфорилирования ERK в мутантных раковых клеточных линиях KRAS.

Ожидается, что описанные в данном документе селективные соединения-ингибиторы SOS1 обеспечат фармакологическую пользу пациентам со злокачественными новообразованиями, которые связаны с зависимостью от сигнальной трансдукции белков семейства RAS. К таким злокачественным новообразованиям, на которые, как ожидается, будет нацелено соединение-ингибитор SOS1, относятся те, которые проявляют изменения (мутации, амплификация генов, сверхэкспрессия) компонентов (белков, генов) в пути белков семейства RAS, таких как KRAS, NRAS, HRAS, рецепторные тирозинкиназы (например, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-A/B, FGFR1/2/3, IGF1R, INSR, ALK, ROS, TrkA, TrkB, TrkC, RET, c-MET, VEGFR1/2/3, AXL), GAP (например, NF1) и SOS1. Кроме того, учитывая роль SOS1 в активации RAC1, ожидается, что злокачественные новообразования, демонстрирующие зависимость от RAC1, будут мишенью соединений-ингибиторов SOS1. Кроме того, при других заболеваниях, связанных с нарушением регуляции пути белков семейства RAS, таких как нейрофиброматоз, синдром Нунана (NS), кардио-фацио-кожный синдром (CFC) и наследственный фиброматоз десны типа 1, соединения-ингибиторы SOS1 также должны обеспечивать фармакологическое благоприятное действие.

В дополнение к ингибиторному эффекту и эффективности соединения, раскрытые в данном документе, демонстрируют хорошую растворимость, точно настроенные свойства DMPK и хорошую селективность по отношению к киназам человека. Кроме того, эти структурно и синтетически новые соединения на основе пиридопиримидинона демонстрируют хорошую метаболическую стабильность, сниженный риск зависящего от времени ингибирования цитохромов и, очевидно, сниженную общую нецелевую необходимость.

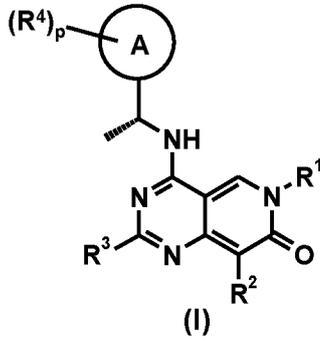
30 **Подробное описание изобретения**

Соединения

Было неожиданно обнаружено, что соединения формулы (I), где группы R¹ - R⁴, A и p имеют значения, приведенные далее в данном документе, действуют в качестве ингибиторов взаимодействия каталитического сайта SOS1 с белками

семейства RAS, которое участвует в контроле пролиферации клеток. Таким образом, соединения в соответствии с изобретением можно применять, например, для лечения заболеваний, которые характеризуются чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток.

5 Поэтому, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где

[A0]

R^1 представляет собой R^{a1} ;

10 R^{a1} выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно
15 замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}алкил)C(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$ и $-N(C_{1-4}алкил)C(O)OR^{c1}$;

20 каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими,
25 одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{e1}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{e1}}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e1}}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{\text{e1}}$ и $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e1}}$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил;

[B0]

R^2 выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил и галоген;

[C0]

R^3 выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил;

[D0]

кольцевая система **A** выбрана из группы, которая включает C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероциклил;

p означает 1, 2 или 3;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, гидроксигруппа- C_{1-4} алкил, гидроксигруппа- C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, гидроксигруппа- C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом, 3-6-членный гетероциклил, замещенный гидроксигруппа, галоген, $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2$ - C_{1-4} алкил и двухвалентный заместитель $=\text{O}$, причем $=\text{O}$ может быть только заместителем в неароматическом кольце;

или к его соли.

В одном аспекте **[A1]** изобретение относится к соединению формулы **(I)** или его соли, где

R^1 представляет собой R^{a1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$ и $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил.

В другом аспекте [A2] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 представляет собой R^{a1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, галоген и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород и C_{1-6} алкил.

В другом аспекте [A3] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 представляет собой R^{a1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая включает C_{3-10} циклоалкил и C_{4-10} циклоалкенил, где C_{3-10} циклоалкил и C_{4-10} циклоалкенил оба необязательно

замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

5 каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил,

10 C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

15 каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил.

В другом аспекте [A4] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

20 R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, галоген и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

25 каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-8-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-8-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

30 каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$ и галоген;

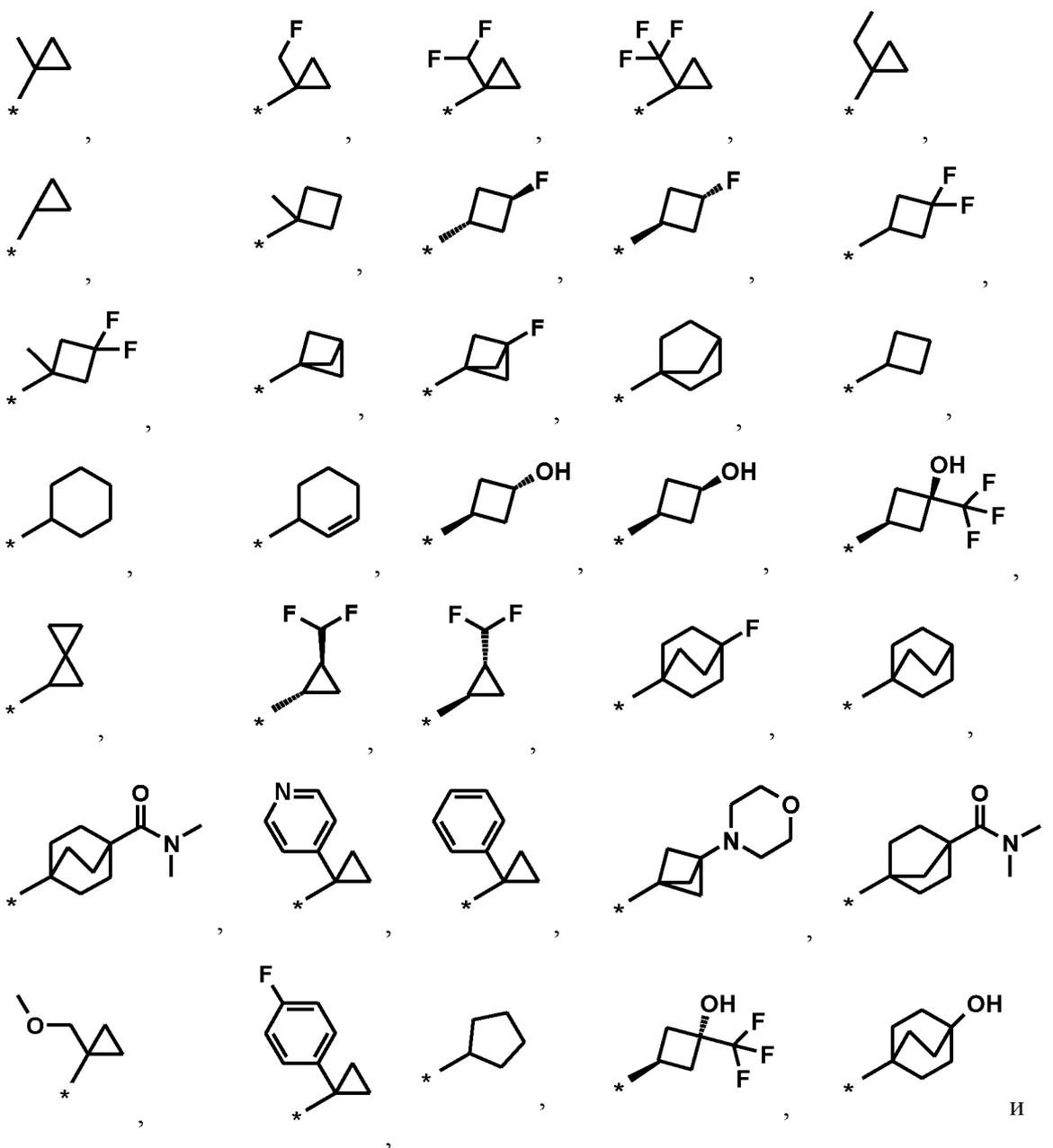
каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород и C_{1-6} алкил.

В другом аспекте [A5] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

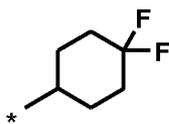
R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил, фенил, галогенфенил, галоген, 3-6-членный гетероцикл, $-C(O)N(C_{1-4}алкил)_2$ и гидроксиль.

В другом аспекте [A6] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 выбран из:



И



В другом аспекте [A7] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил.

5 В другом аспекте [A8] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил.

В другом аспекте [A9] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

10 R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

15 каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены

20 одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$ и $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил.

25

В другом аспекте [A10] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными

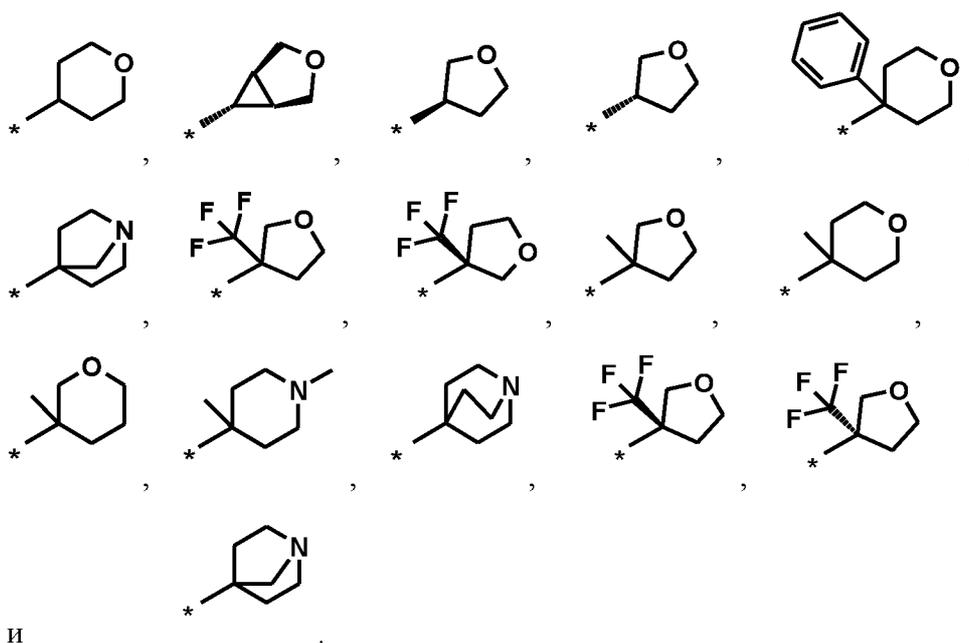
30 заместителями, выбранными из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{6-10} арил.

В другом аспекте [A11] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 представляет собой 3-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{6-10} арил.

В другом аспекте [A12] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 выбран из:



В другом аспекте [A13] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом.

В другом аспекте [B1] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой водород.

В другом аспекте [B2] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой C_{1-4} алкил.

В другом аспекте [B3] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой метил.

В другом аспекте **[B4]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой галоген.

В другом аспекте **[B5]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 выбран из группы, которая включает фтор и бром.

В другом аспекте **[B6]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой фтор.

В другом аспекте **[B7]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой C_{3-5} циклоалкил.

В другом аспекте **[B8]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^2 представляет собой циклопропил.

В другом аспекте **[C1]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^3 представляет собой водород.

В другом аспекте **[C2]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^3 представляет собой C_{1-4} алкил.

В другом аспекте **[C3]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

R^3 представляет собой метил.

В другом аспекте **[D1]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

кольцевая система **A** выбрана из группы, которая включает C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероцикл;

p означает 1 или 2;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, гидроксид- C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклом, галоген и двухвалентный заместитель =O, причем =O может быть только заместителем в неароматическом кольце.

В другом аспекте **[D2]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

кольцевая система **A** выбрана из группы, которая включает C_{6-10} арил и 9-10-членный бициклический гетероцикл;

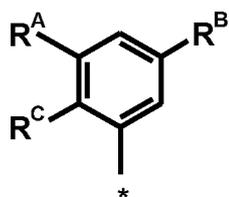
5 **p** означает 1 или 2;

каждый **R⁴** независимо выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклом, галоген и двухвалентный заместитель =O, причем =O может быть только заместителем в неароматическом

10 кольце.

В другом аспекте **[D3]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

A вместе с **p** заместителями **R⁴** имеет подструктуру



;

15 **R^A** выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} алкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклом, C_{3-6} циклоалкил, гидрокси- C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, 3-6-членный гидрокси-гетероцикл, галоген и $-SO_2-C_{1-4}$ алкил;

20 **R^B** выбран из группы, которая включает водород и $-NH_2$;

R^C выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и галоген;
или

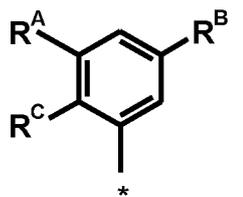
R^A и **R^C** вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный неароматический карбоцикл, 5-6-членный

25 неароматический гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где 5-6-членный неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена или оксо группой.

В другом аспекте **[D4]** изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

30

А вместе с p заместителями R^4 имеет подструктуру



R^A выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} алкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом, C_{3-6} циклоалкил, гидрокси- C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, 3-6-членный гидрокси-гетероциклил, галоген и $-SO_2-C_{1-4}$ алкил;

R^B выбран из группы, которая включает водород и $-NH_2$;

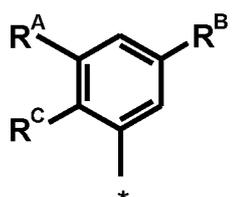
R^C выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и галоген;

или

R^A и R^C вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный неароматический карбоцикл или 5-6-членный неароматический гетероцикл, где 5-6-членный неароматический карбоцикл и 5-6-членный неароматический гетероцикл оба необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена или оксо группой.

В другом аспекте [D5] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

А вместе с p заместителями R^4 имеет подструктуру



R^A выбран из группы, которая включает C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом;

R^B представляет собой водород;

R^C выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и фтор;

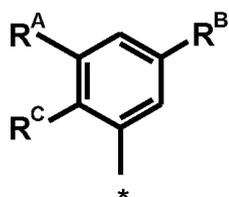
или

R^A и R^C вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где 5-6-членный

неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора или оксо группой.

В другом аспекте [D6] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

A вместе с p заместителями R^A имеет подструктуру



R^A выбран из группы, которая включает C₁₋₄галогеналкил, гидроксигалогеналкил и C₁₋₄галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом;

R^B представляет собой водород;

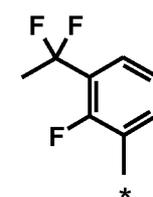
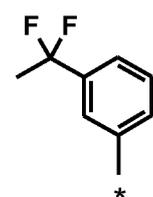
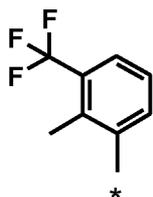
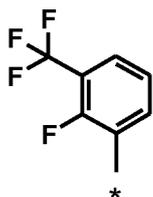
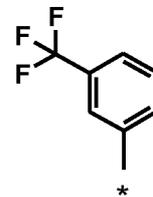
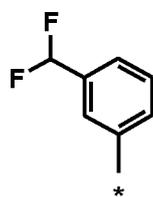
R^C выбран из группы, которая включает водород, C₁₋₄алкил и фтор;

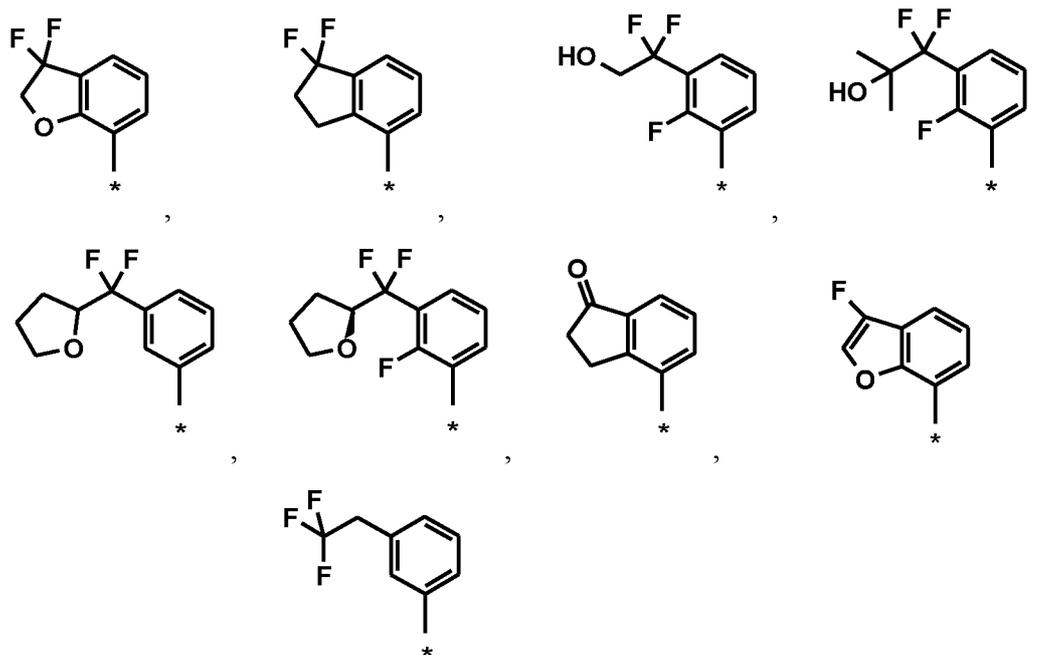
или

R^A и R^C вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный неароматический карбоцикл или 5-6-членный неароматический гетероцикл, где 5-6-членный неароматический карбоцикл и 5-6-членный неароматический гетероцикл оба необязательно замещены одним или несколькими атомами фтора или оксо группой.

В другом аспекте [D7] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

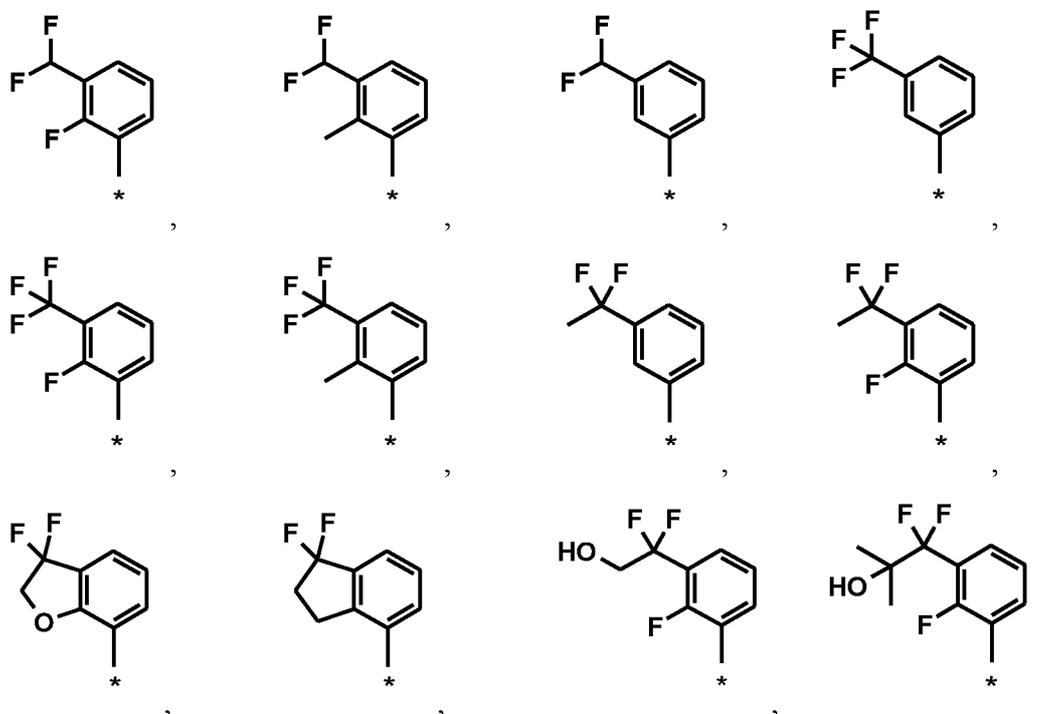
A вместе с p заместителями R^A выбраны из:

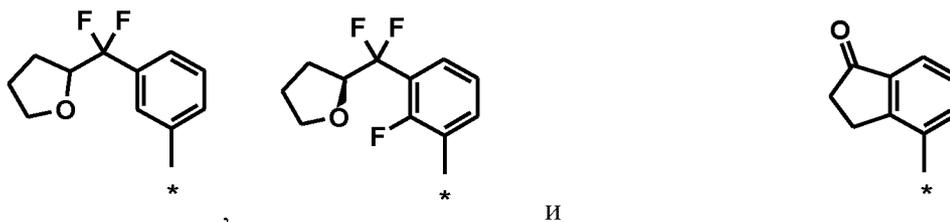




В другом аспекте [D8] изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, где

A вместе с p заместителями R⁴ выбраны из;





и

Все вышеупомянутые структурные аспекты [A1] - [A13], [B1] - [B8], [C1] - [C3] и [D1] - [D8] являются предпочтительными вариантами осуществления соответствующих аспектов [A0], [B0], [C0] и [D0] соответственно. Структурные аспекты [A0] - [A13], [B0] - [B8], [C0] - [C3] и [D0] - [D8], относящиеся к различным молекулярным частям соединений (I) в соответствии с изобретением, могут быть объединены друг с другом по желанию в комбинациях [A] [B] [C] [D] для получения предпочтительных соединений (I). Каждая комбинация [A] [B] [C] [D] представляет и определяет отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений (I) в соответствии с изобретением.

Предпочтительными вариантами осуществления изобретения со структурой (I) являются соединения примеров I-1 - I-179 и любое их подмножество.

Все промежуточные соединения синтеза, которые определены в общем, а также конкретно раскрыты в данном документе, и их соли также являются частью изобретения.

Все отдельные стадии реакции синтеза, а также последовательности реакций, которые включают эти отдельные стадии реакции синтеза, как в общих чертах определенные, так и конкретно раскрытые в данном документе, также являются частью изобретения.

Настоящее изобретение также относится к гидратам, сольватам, полиморфам, метаболитам, производным, изомерам и пролекарствам соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления).

Настоящее изобретение также относится к гидрату соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления).

Настоящее изобретение также относится к сольвату соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления).

Соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления), которые, например, несут сложноэфирные группы, являются потенциальными

пролекарствами, причем сложный эфир расщепляется в физиологических состояниях, и также являются частью изобретения.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления).

5 Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления) с неорганическими или органическими кислотами или основаниями.

Медицинское применение – способы лечения

10 Настоящее изобретение направлено на соединения-ингибиторы SOS1, в частности соединения формулы (I) (включая все его варианты осуществления), которые являются применимыми для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, связанного с SOS1 или модулированного SOS1, особенно где ингибирование взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS и/или RAC1 имеет терапевтический эффект, включая, но не ограничиваясь лечением и/или предотвращением злокачественного новообразования.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве лекарственного средства.

20 В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения человека или животного.

В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, в частности соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания и/или 25 состояния, где ингибирование взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS и/или RAC1 имеет терапевтический эффект, включая, но не ограничиваясь лечением и/или предотвращением злокачественного новообразования.

30 В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, в частности соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, в частности соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли,

для применения в способе лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования в организме человека или животного.

В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, в частности соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования в организме человека или животного.

В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения, как описано выше в данном документе, где указанное соединение-ингибитор SOS1 вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения, как описано выше в данном документе, где указанное соединение вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения, как описано выше в данном документе, где указанное соединение-ингибитор SOS1 вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения, как описано выше в данном документе, где указанное соединение вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

В другом аспекте изобретение относится к фармакологически активному веществу, приготовленному для введения перед, после или вместе с соединением-ингибитором SOS1, или его фармацевтически приемлемой солью, для применения, как описано выше в данном документе в отношении применения соединения формулы (I).

В другом аспекте изобретение относится к фармакологически активному веществу, приготовленному для введения перед, после или вместе с соединением формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью, для применения, как описано выше в данном документе в отношении применения соединения формулы (I).

В другом аспекте изобретение относится к соединению-ингибитору SOS1, в частности соединению формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения или в способе лечения, как описано выше в данном документе.

5 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения-ингибитора SOS1, в частности соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, для приготовления фармацевтической композиции для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

10 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения-ингибитора SOS1, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано выше в данном документе, где указанное соединение-ингибитор SOS1 вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

15 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, как описано выше в данном документе, где указанное соединение вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

20 В другом аспекте изобретение относится к применению соединения-ингибитора SOS1, в частности соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, как описано выше в данном документе, для лечения.

25 В другом аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния где ингибирование взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS или RAC1 имеет терапевтический эффект, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора SOS1, в частности соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

30 В другом аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора SOS1, в частности соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

В другом аспекте изобретение относится к способу, как описано выше в данном документе, где соединение-ингибитор SOS1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

5 В другом аспекте изобретение относится к способу, как описано выше в данном документе, где соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

10 В другом аспекте изобретение относится к способу, как описано выше в данном документе, где соединение-ингибитор SOS1, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного другого фармакологически активного вещества.

15 В другом аспекте изобретение относится к способу, как описано выше в данном документе, где соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного другого фармакологически активного вещества.

20 В другом аспекте изобретение относится к способу лечения, как описано выше в данном документе.

В другом аспекте изобретение относится к набору, который включает:

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, которая включает соединение-ингибитор SOS, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или несущих лекарственное вещество сред, и
- по меньшей мере вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, которая включает другое фармакологически активное вещество, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или несущих лекарственное вещество сред.

30 В другом аспекте изобретение относится к набору, который включает:

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, которая включает соединение формулы (I), и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или несущих лекарственное вещество сред, и

- по меньшей мере вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, которая включает другое фармакологически активное вещество, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или несущих лекарственное вещество сред.

5 В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает по меньшей мере одно (предпочтительно одно) соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

10 В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическому препарату, который включает соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно (предпочтительно одно) другое фармакологически активное вещество.

15 В другом аспекте фармакологически активное вещество, которое следует использовать вместе/в комбинации с соединением-ингибитором SOS1, в частности с соединением формулы (I) (включая все индивидуальные варианты осуществления или общие подмножества соединений (I)), в медицинском применении, применениях, способах лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже), может быть выбрано из любого одного или нескольких из указанных ниже (предпочтительно используют только одно
20 дополнительное фармакологически активное вещество во всех этих вариантах осуществления):

1. ингибитор EGFR и/или его мутантов

- a. например, афатиниб, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, цетуксимаб, панитумумаб, осимертиниб, олмутиниб, EGF-816;
- 25 b. предпочтительными являются афатиниб, осимертиниб и цетуксимаб;
- c. наиболее предпочтительным является афатиниб

2. ингибитор ErbB2 (Her2) и/или его мутантов

- a. например, афатиниб, лапатиниб, трастузумаб, пертузумаб;
- b. предпочтительными являются афатиниб и трастузумаб;
- 30 c. наиболее предпочтительным является трастузумаб;

3. ингибитор ALK и/или ее мутантов

- a. например, кризотиниб, алектиниб, энтректиниб, бригатиниб;
- b. предпочтительными являются кризотиниб и алектиниб;
- c. наиболее предпочтительным является кризотиниб;

4. ингибитор MEK и/или ее мутантов

- a. например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб;
- b. предпочтительными являются траметиниб и кобиметиниб;
- 5 c. наиболее предпочтительным является траметиниб;

5. ингибитор GDP-связанного KRAS и/или его мутантов

- a. необратимо действующий ингибитор KRAS G12C
 - i. например, ARS-853 (соединение V-64 в WO 2014/152588), пример I-272 в WO 2016/044772;

- 10 b. обратимо действующий ингибитор GDP-связанного KRAS и/или его мутантов;

6. ингибитор BCR-ABL и/или его мутантов

- a. например, иматиниб, дасатиниб, нилотиниб;
- b. предпочтительными являются иматиниб и нилотиниб;
- 15 c. наиболее предпочтительным является иматиниб;

7. ингибитор FGFR1 и/или FGFR2 и/или FGFR3 и/или их мутантов

- a. например, нинтеданиб;

8. ингибитор ROS1 и/или его мутантов

- a. например, кризотиниб, энтректиниб, лорлатиниб, церитиниб, мерестиниб;
- 20 b. предпочтительными являются кризотиниб и энтректиниб;
- c. наиболее предпочтительным является кризотиниб;

9. ингибитор c-MET и/или его мутантов**10. ингибитор AXL и/или его мутантов****25 11. ингибитор NTRK1 и/или ее мутантов****12. ингибитор RET и/или его мутантов****13. таксан**

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

30 14. платиносодержащее соединение

- a. например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин;

15. антиметаболит

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

b. предпочтительным является гемцитабин;

16. ингибитор митотической киназы

a. например, ингибитор CDK4/6

i. например, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб;

5 ii. предпочтительными являются палбоциклиб и абемациклиб;

iii. наиболее предпочтительным является абемациклиб;

17. иммунотерапевтическое средство

a. например, ингибитор иммунных контрольных точек

10 i. например, анти-CTLA4 mAb, анти-PD1 mAb, анти-PD-L1 mAb, анти-PD-L2 mAb, анти-LAG3 mAb, анти-TIM3 mAb;

ii. предпочтительным является анти-PD1 mAb;

iii. например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пидилизумаб, PDR-001 (= спартализумаб);

15 iv. предпочтительными являются ниволумаб, пембролизумаб и PDR-001 (=спартализумаб);

v. наиболее предпочтительным является пембролизумаб;

18. антиангиогенный препарат

a. например, бевацизумаб, нинтеданиб;

b. наиболее предпочтительным является бевацизумаб;

20 **19. ингибитор топоизомеразы**

a. например, иринотекан, липосомальный иринотекан, топотекан;

b. наиболее предпочтительным является иринотекан;

20. ингибитор A-Raf и/или B-Raf и/или C-Raf и/или их мутантов

25 a. например, RAF-709 (= пример 131 в WO 2014/151616), LY-3009120 (= пример 1 в WO 2013/134243);

21. ингибитор ERK и/или его мутантов

a. например, уликсертиниб;

22. регулятор апоптоза

30 a. например, ингибитор взаимодействия между p53 (предпочтительно функциональный p53, наиболее предпочтительно дикий тип p53) и MDM2 (“ингибитор MDM2”);

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

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

- b. например, ингибитор PARP;
- c. например, ингибитор MCL-1;

23. ингибитор mTOR

- a. например, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус;

5 **24. эпигенетический регулятор**

- a. например, ингибитор BET
 - i. например, JQ-1, GSK 525762, OTX 015 (= MK8628), CPI 0610, TEN-010 (= RO6870810);
 - b. например, ингибитор CDK9;

10 **25. ингибитор IGF1/2 и/или IGF1-R**

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

26. ингибитор RAS GEFs и/или их мутантов

- a. например, ингибитор SOS2 и/или его мутантов

15 **27. ингибитор PI3K и/или ее мутантов**

В рамках этого изобретения следует понимать, что комбинации, композиции, наборы, способы, применения или соединения для применения в соответствии с этим изобретением могут предусматривать одновременное, параллельное, поэтапное, последовательное, поочерёдное или раздельное

20 введение активных ингредиентов или компонентов. Предпочтительно, когда соединение-ингибитор SOS1 (например, соединение формулы (I)) и по меньшей мере одно другое фармакологически активное вещество можно вводить в состав, либо зависимо, либо независимо, как например, соединение-ингибитор SOS1 (например, соединение формулы (I)) и по меньшей мере одно другое

25 фармакологически активное вещество можно вводить либо как часть одной и той же фармацевтической композиции/дозированной формы, либо, соответственно, в отдельных фармацевтических композициях/дозированных формах.

В этом контексте «комбинация» или «комбинированный» в значении данного изобретения включает, без ограничения, продукт, который получают в

30 результате смешивания или объединения более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные (например, свободные) комбинации, (включая наборы) и применения, например, одновременное, параллельное, поэтапное, последовательное, поочерёдное или раздельное применение компонентов или ингредиентов. Термин «фиксированная

комбинация» означает, что активные ингредиенты вводят пациенту одновременно в виде единичной формы или дозы. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что оба активных ингредиента вводят пациенту в виде отдельных форм одновременно, параллельно или поэтапно, без каких-либо
5 конкретных временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента.

Введение соединения-ингибитора SOS1 (например, соединения формулы (I)) и по меньшей мере одного другого фармакологически активного вещества можно осуществлять путем параллельного введения активных компонентов или
10 ингредиентов, как например, путем введения их одновременно или параллельно в одном или в двух или более отдельных составах или дозированных формах. Альтернативно, введение соединения-ингибитора SOS1 (например, соединения формулы (I)) и по меньшей мере одного другого фармакологически активного вещества можно осуществлять путем введения активных компонентов или
15 ингредиентов последовательно или поочередно, как например, в двух или более отдельных составах или дозированных формах.

Например, одновременное введение включает введение по сути в одно и то же время. Эта форма введения может также упоминаться как «сопутствующее»
20 введение. Параллельное введение включает введение активных агентов в течение одного и того же общего периода времени, например, в один и тот же день (дни), но не обязательно в одно и то же время. Поочередное введение включает введение одного агента в течение периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, с последующим введением другого(их)
25 агента(ов) в течение последующего периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, и затем повторяющийся шаблон для одного или нескольких циклов. Поэтапное или последовательное введение включает введение одного агента в течение первого периода времени (например, в течение нескольких дней или недели) с использованием одной или нескольких доз, с последующим введением другого(их) агента(ов) в течение второго и/или
30 дополнительного периода времени (например, в течение нескольких дней или недели), используя одну или несколько доз. Может также использоваться перекрывающийся график, который включает введение активных агентов в разные дни в течение периода лечения, не обязательно в соответствии с регулярной последовательностью. Также могут применяться варианты этих

общих руководящих принципов, например, в соответствии с используемыми агентами и состоянием субъекта.

Элементы комбинаций данного изобретения можно вводить (зависимо или независимо) с помощью традиционных для специалиста в данной области техники способов, например пероральным, энтеральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутривенным, парентеральным, трансдермальным или подкожным, или имплантатом), назальным, вагинальным, ректальным или местным путем введения и могут быть введены в состав, по отдельности или вместе, в подходящих единичных дозированных формах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, наполнители и/или несущие лекарственное вещество среды, подходящие для каждого пути введения.

Соответственно, в одном аспекте изобретение обеспечивает способ лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение пациенту, если он в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения-ингибитора SOS1 (например, соединения формулы **(I)**) и терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного другого фармакологически активного вещества, где соединение-ингибитор SOS1 (например, соединение формулы **(I)**) вводят одновременно, параллельно, поэтапно, последовательно, поочередно или отдельно с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение-ингибитор SOS1 (например, соединение формулы **(I)**) для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где соединение-ингибитор SOS1 (например, соединение формулы **(I)**) вводят одновременно, параллельно, поэтапно, последовательно, поочередно или отдельно с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

В другом аспекте изобретение обеспечивает набор, который включает:

- первую фармацевтическую композицию или дозированную форму, которая включает соединение-ингибитор SOS1 (например, соединение формулы **(I)**), и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или несущих лекарственное вещество сред, и
- по меньшей мере вторую фармацевтическую композицию или дозированную форму, которая включает другое фармакологически активное

вещество, и, необязательно, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей и/или несущих лекарственное вещество сред,

для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где первую фармацевтическую композицию следует вводить
5 одновременно, параллельно, поэтапно, последовательно, поочередно или
раздельно со второй и/или дополнительной фармацевтической композицией или дозированной формой.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, компоненты (то
есть компоненты для комбинаций) комбинаций, наборов, применений, способов
10 и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все
варианты осуществления) вводят одновременно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, компоненты (то
есть компоненты для комбинаций) комбинаций, наборов, применений, способов
и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все
15 варианты осуществления) вводят параллельно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, компоненты (то
есть компоненты для комбинаций) комбинаций, наборов, применений, способов
и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все
варианты осуществления) вводят поэтапно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, компоненты (то
есть компоненты для комбинаций) комбинаций, наборов, применений, способов
и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все
20 варианты осуществления) вводят последовательно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, компоненты (то
есть компоненты для комбинаций) комбинаций, наборов, применений, способов
и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все
25 варианты осуществления) вводят поочередно.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, компоненты (то
есть компоненты для комбинаций) комбинаций, наборов, применений, способов
и соединений для применения в соответствии с изобретением (включая все
30 варианты осуществления) вводят раздельно.

«Терапевтически эффективное количество» вводимого активного(ых)
соединения(й) означает минимальное количество, необходимое для
предотвращения, улучшения или лечения заболевания или расстройства.

Комбинации данного изобретения можно вводить в терапевтически эффективных разовых или разделенных суточных дозах. Активные компоненты комбинации можно вводить в таких дозах, которые являются терапевтически эффективными при монотерапии, или в таких дозах, которые ниже, чем дозы, используемые при монотерапии, но при их комбинировании приводят к желаемому (совместному) терапевтически достаточному количеству.

В другом аспекте заболевание/состояние/злокачественное новообразование которое поддают лечению/предотвращению с помощью соединения-ингибитора SOS1, соединения-ингибитора SOS1 для применения, соединения формулы (I), соединения формулы (I) для применения, применения для получения и способа лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже), выбрано из группы, которая включает рак поджелудочной железы, рак легких, колоректальный рак, холангиокарциному, множественную миелому, меланому, рак матки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак желудка, рак шейки матки, плоскоклеточный рак головы и шеи, диффузную В-крупноклеточную лимфому, рак пищевода, хронический лимфолейкоз, печеночноклеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, глиобластому, рак почки и саркомы.

В другом аспекте заболевание/состояние/злокачественное новообразование которое поддают лечению/предотвращению с помощью соединения-ингибитора SOS1, соединения-ингибитора SOS1 для применения, соединения формулы (I), соединения формулы (I) для применения, применения для получения и способа лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже), выбрано из группы, которая включает рак поджелудочной железы, рак легких (предпочтительно немелкоклеточный рак легких (NSCLC)), холангиокарциному и колоректальный рак.

В другом аспекте заболевание/состояние/злокачественное новообразование которое поддают лечению/предотвращению с помощью соединения-ингибитора SOS1, соединения-ингибитора SOS1 для применения, соединения формулы (I), соединения формулы (I) для применения, применения для получения и способа лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже), представляет собой РАСопатию, предпочтительно выбранную из группы, которая включает нейрофиброматоз типа 1 (NF1), синдром Нунана (NS),

синдром Нунана с множественными лентигинами (NSML) (также называемый синдромом LEOPARD), синдром капиллярной мальформации-артериовенозной мальформации (CM-AVM), синдром Костелло (CS), кардио-фацио-кожный синдром (CFC), синдром Легиуса (также известный как NF1-подобный синдром) и наследственный фиброматоз десны.

В другом аспекте заболевание/состояние/злокачественное новообразование, которое поддаются лечению/предотвращению с помощью соединения-ингибитора SOS1, соединения-ингибитора SOS1 для применения, соединения формулы (I), соединения формулы (II) для применения, применения для получения и способа лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже), представляет собой заболевание/состояние/ злокачественное новообразование, которое определяется как проявляющее один или несколько из следующих молекулярных признаков:

1. изменения KRAS:

- a. KRAS амплификация (дикий тип или мутант);
- b. KRAS сверхэкспрессия (дикий тип или мутант);
- c. KRAS мутация(и):
 - i. G12 мутации (например, G12C, G12V, G12S, G12A, G12V, G12R, G12F, G12D);
 - ii. G13 мутации (например, G13C, G13D, G13R, G13V, G13S, G13A)
 - iii. T35 мутация (например, T35I);
 - iv. I36 мутация (например, I36L, I36M);
 - v. E49 мутация (например, E49K);
 - vi. Q61 мутация (например, Q61H, Q61R, Q61P, Q61E, Q61K, Q61L, Q61K);
 - vii. K117 мутация (например, K117N);
 - viii. A146 мутация (например, A146T, A146V);

2. NRAS изменения:

- a. NRAS амплификация (дикий тип или мутант);
- b. NRAS сверхэкспрессия (дикий тип или мутант);
- c. NRAS мутация(и):
 - i. G12 мутации (например, G12A, G12V, G12D, G12C, G12S, G12R);
 - ii. G13 мутация (например, G13V, G13D, G13R, G13S, G13C, G13A);
 - iii. Q61 мутация (например, Q61K, Q61L, Q61H, Q61P, Q61R);
 - iv. A146 мутация (например, A146T, A146V);

3. HRAS изменения:

- a. HRAS амплификация (дикий тип или мутант);
- b. HRAS сверхэкспрессия (дикий тип или мутант);
- c. HRAS мутация(и);

5 i. G12 мутация (например, G12C, G12V, G12S, G12A, G12V, G12R, G12F, G12D);

 ii. G13 мутация (например, G13C, G13D, G13R, G13V, G13S, G13A);

 iii. Q61 мутация (например, Q61K, Q61L, Q61H, Q61P, Q61R);

4. EGFR изменения:

- 10 a. EGFR амплификация (дикий тип или мутант);
- b. EGFR сверхэкспрессия (дикий тип или мутант);
- c. EGFR мутация(и)

 i. например, вставка в экзоне 20, делеция экзона 19 (Del19), G719X (например, G719A, G719C, G719S), T790M, C797S, T854A, L858R, L861Q, 15 или любая их комбинация;

5. ErbB2 (Her2) изменения:

- a. ErbB2 амплификация;
- b. ErbB2 сверхэкспрессия;
- c. ErbB2 мутация(и)

20 i. например, R678, G309, L755, D769, D769, V777, P780, V842, R896, c.2264_2278del (L755_T759del), c.2339_2340ins (G778_P780dup), S310;

6. c-MET изменения:

- a. c-MET амплификация;
- b. c-MET сверхэкспрессия;
- 25 c. c-MET мутация(и)

 i. например, E168, N375, Q648, A887, E908, T1010, V1088, H1112, R1166, R1188, Y1248, Y1253, M1268, D1304, A1357, P1382;

7. AXL изменения:

- a. AXL амплификация;
- 30 b. AXL сверхэкспрессия;

8. BCR-ABL изменения:

- a. хромосомные перестройки с участием гена ABL;

9. ALK изменения:

- a. ALK амплификация;

b. ALK сверхэкспрессия;

c. ALK мутация(и)

i. например, 1151Tins, L1152R, C1156Y, F1174L, L1196M, L1198F, G1202R, S1206Y, G1269A;

5 d. хромосомные перестройки с участием гена ALK;

10. FGFR1 изменения:

a. FGFR1 амплификация;

b. FGFR1 сверхэкспрессия;

11. FGFR2 изменения:

10 a. FGFR2 амплификация;

b. FGFR2 сверхэкспрессия;

12. FGFR3 изменения:

a. FGFR3 амплификация;

b. FGFR3 сверхэкспрессия;

15 c. хромосомная перестройка с участием гена FGFR3;

13. NTRK1 изменения:

a. хромосомные перестройки с участием гена NTRK1;

14. NF1 изменения:

a. NF1 мутация(и);

20 **15. RET изменения:**

a. RET амплификация;

b. RET сверхэкспрессия;

c. хромосомные перестройки с участием гена RET;

16. ROS1 изменения:

25 a. ROS1 амплификация;

b. ROS1 сверхэкспрессия;

c. ROS1 мутация(и)

i. например, G2032R, D2033N, L2155S;

d. хромосомные перестройки с участием гена ROS1;

30 **17. SOS1 изменения**

a. SOS1 амплификация;

b. SOS1 сверхэкспрессия;

c. SOS1 мутация(и);

18. RAC1 изменения

- a. RAC1 амплификация;
- b. RAC1 сверхэкспрессия;
- c. RAC1 мутация(и);

19. MDM2 изменения

- 5 a. MDM2 амплификация
- b. MDM2 сверхэкспрессия
- c. MDM2 амплификация в комбинации с функциональным p53
- d. MDM2 амплификация в комбинации с p53 дикого типа

20. RAS дикого типа

- 10 a. KRAS дикого типа
- b. HRAS дикого типа
- c. NRAS дикого типа

21. другие B-Raf мутация(и), не являющиеся V600E

Особенно предпочтительно, если злокачественное новообразование,
 15 которое поддают лечению/предотвращению с помощью соединения-ингибитора
 SOS1, соединения-ингибитора SOS1 для применения, соединения формулы (I),
 соединения формулы (I) для применения, применения для получения и способа
 лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже),
 выбрано из группы, которая включает:

- 20 • аденокарциному легкого с KRAS мутацией, выбранной из группы, которая
 включает G12C, G12V, G12D и G12R;
- колоректальную аденокарциному с KRAS мутацией, выбранной из
 группы, которая включает G12D, G12V, G12C, G12R и G13D; и
- аденокарциному поджелудочной железы с KRAS мутацией, выбранной из
 25 группы, которая включает G12D, G12V, G12R, G12C и Q61H.

Любое заболевание/состояние/рак, медицинское применение, применение,
 способ лечения и/или предотвращения, как описано или определено в данном
 документе (включая молекулярные/генетические признаки), можно поддавать
 лечению/осуществлять с использованием любого соединения формулы (I), как
 30 описано или определено в данном документе (включая все индивидуальные
 варианты или общие подмножества соединений (I)).

Определения

Термины, конкретно не определенные в данном документе, должны иметь
 значения, которые бы им придал специалист в данной области техники с учетом

описания и контекста. Однако, используемые в описании следующие термины, если не указано иначе, имеют указанные значения, и соблюдаются следующие условия:

Использование префикса C_{x-y} , где x и y каждый представляет собой
 5 положительное целое число ($x < y$), указывает на то, что цепочечная или
 кольцевая структура или комбинация цепочечной и кольцевой структуры в
 целом, которые указаны и упомянуты в непосредственной связи, могут состоять
 из максимум y и минимум x атомов углерода.

Указание количества членов в группах, которые содержат один или
 10 несколько гетероатомов (например, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил,
 гетероциклилалкил), относится к общему числу атомов всех членов кольца или к
 сумме всех членов кольца и членов углеродной цепи.

Указание количества атомов углерода в группах, которые состоят из
 комбинации структуры углеродной цепи и углеродного кольца (например,
 15 циклоалкилалкил, арилалкил), относится к общему числу атомов углерода всех
 членов углеродного кольца и углеродной цепи. Очевидно, что структура кольца
 имеет по меньшей мере три члена.

Как правило, для групп, которые включают две или более подгруппы
 (например, гетероарилалкил, гетероциклилалкил, циклоалкилалкил, арилалкил),
 20 последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала,
 например, заместитель арил- C_{1-6} алкил означает арильную группу, которая
 присоединена к C_{1-6} алкильной группе, последняя из которых присоединена к
 ядру или к группе, к которой такой заместитель присоединен.

В таких группах, как NO , H_2N , $(O)S$, $(O)_2S$, NC (циано), $HOOC$, F_3C или т.п.,
 25 специалист в данной области может увидеть точку(и) присоединения радикала к
 молекуле, исходя из свободных валентностей самой группы.

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

Термин "C₁₋₅алкил" включает, например, H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$,
 $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, H_3C-
 $C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$

CH_2- , $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

Также примерами **алкила** являются метил (Me; $-\text{CH}_3$), этил (Et; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 1-пропил (*n*-пропил; *n*-Pr; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропил (*i*-Pr; *изо*-пропил; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 5 1-бутил (*n*-бутил; *n*-Bu; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропил (*изо*-бутил; *i*-Bu;
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (*втор*-бутил; *sec*-Bu; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-
 пропил (*трет*-бутил; *t*-Bu; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (*n*-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил
 (*изо*-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-
 10 бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,2-диметил-1-пропил (*нео*-пентил; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-
 метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил (*n*-гексил;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил
 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-
 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил
 15 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-
 пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-
 диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-диметил-1-бутил
 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-
 диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-пентил
 20 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-
 гептил (*n*-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил,
 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-
 триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (*n*-октил), 1-нонил (*n*-нонил); 1-
 децил (*n*-децил) и т.д.

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

Вышеуказанное определение для **алкила** также используется, если **алкил**
 30 является частью другой (комбинированной) группы, как например, C_x -
 y алкиламино или C_x - y алкилокси.

Термин **алкилен** может также происходить от **алкила**. **Алкилен** является
 двухвалентным, в отличие от **алкила**, и требует двух остатков для
 присоединения к ним. Формально, вторая валентность образуется путем

удаления атома водорода в **алкиле**. Соответствующими группами являются, например, $-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $>\text{CHCH}_3$ и т.д.

Термин “ C_{1-4} алкилен” включает например $-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2)-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

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

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

Вышеуказанное определение для **алкилена** также используется, если **алкилен** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в $\text{HO}-\text{C}_{x-y}$ **алкиленамино** или $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{x-y}$ **алкиленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкенил** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе с помощью двойной связи $\text{C}-\text{C}$ и атом углерода может быть только частью одной двойной связи $\text{C}-\text{C}$. Если в **алкиле**, как описано выше в данном документе, который содержит по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удалены и свободные валентности являются насыщенными с образованием второй связи, образуется соответствующий **алкенил**.

Примерами **алкенила** являются винил (этенил), проп-1-енил, аллил (проп-2-енил), изопропенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метил-проп-2-енил, 2-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метиленпропил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, 3-метил-бут-3-енил, 3-метил-бут-2-енил, 3-метил-бут-1-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметил-бут-3-енил, 2,3-диметил-бут-

2-енил, 2-метилен-3-метилбутил, 2,3-диметил-бут-1-енил, гекса-1,3-диенил, гекса-1,4-диенил, пента-1,4-диенил, пента-1,3-диенил, бута-1,3-диенил, 2,3-диметилбута-1,3-диен и т.д.

Под общими терминами пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутаденил, пентаденил, гексаденил, гептаденил, октаденил, нонаденил, декаденил и т.д., без какого-либо дополнительного определения, подразумевают все возможные изомерные формы с соответствующим числом атомов углерода, то есть пропенил включает проп-1-енил и проп-2-енил, бутенил включает бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил и т.д.

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

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

В отличие от **алкилена**, **алкенилен** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе двойной связью C-C и атом углерода может быть только частью одной двойной связи C-C. Если в **алкилене**, как описано выше в данном документе, который содержит по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удалены и свободные валентности являются насыщенными с образованием второй связи, образуется соответствующий **алкенилен**.

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

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

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

Вышеуказанное определение для **алкенилена** также используют, когда **алкенилен** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в
 5 НО-С_{x-y}**алкениленамино** или Н₂N-С_{x-y}**алкениленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкинил** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе тройной связью С-С. Если в **алкиле**, как описано выше в данном документе, который содержит по меньшей мере два атома углерода, два
 10 атома водорода в каждом случае на расположенных рядом атомах углерода формально удалены и свободные валентности являются насыщенными с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий **алкинил**.

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

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

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

Вышеуказанное определение для **алкинила** также используется, если **алкинил** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в С_{x-y}**алкиниламино** или С_{x-y}**алкинилокси**.

В отличие от **алкилена**, **алкинилен** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе тройной связью С-С. Если в **алкилене**, как описано выше в данном документе, который содержит по меньшей мере два атома углерода, два
 30 атома водорода в каждом случае на расположенных рядом атомах углерода

формально удалены и свободные валентности являются насыщенными с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий **алкинилен**.

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

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

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

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

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

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

От указанного выше **галогеналкила (галогеналкенила, 30
галогеналкинила)** также происходят термины **галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен)**. **Галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен)**, в отличие от **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)**, является двухвалентным и требует двух остатков для

присоединения к ним. Формально вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)**.

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

5 Вышеприведенные определения также используются, если соответствующие галоген-содержащие группы являются частью другой (комбинированной) группы.

Галоген относится к атомам фтора, хлора, брома и/или йода.

10 **Циклоалкил** состоит из подгруппы **моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спиро-углеводородных колец**. Системы являются насыщенными. В бициклическом углеводородном кольце два кольца соединены вместе, так что они содержат по меньшей мере два общих атома углерода. В спиро-углеводородных кольцах один атом углерода (спироатом) принадлежит двум кольцам вместе.

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

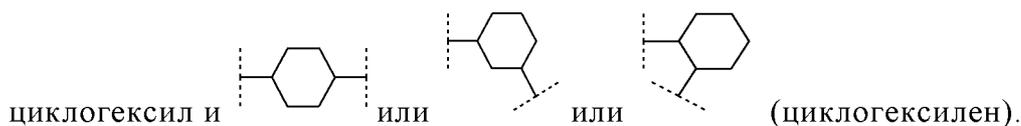
20 Примерами **циклоалкила** являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.0]нонил (октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил (декагидронафтил), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил),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

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

30 Если свободная валентность **циклоалкила** насыщена, то получают **алициклическую группу**.

Термин **циклоалкилен** может, таким образом, происходить от указанного выше **циклоалкила**. **Циклоалкилен**, в отличие от **циклоалкила**, является двухвалентным и требует двух остатков для присоединения к ним. Формально

вторую валентность получают путем удаления атома водорода из **циклоалкила**.
Соответствующими группами являются, например:



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

Циклоалкенил также состоит из подгрупп **моноциклических**
углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спиро-
углеводородных колец. Однако, системы являются ненасыщенными, т.е. есть
10 по меньшей мере одна двойная связь C-C, но нет ароматической системы. Если в
циклоалкиле, как описано выше в данном документе, два атома водорода на
расположенных рядом циклических атомах углерода формально удалены и
свободные валентности являются насыщенными с образованием второй связи,
получают соответствующий **циклоалкенил**.

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

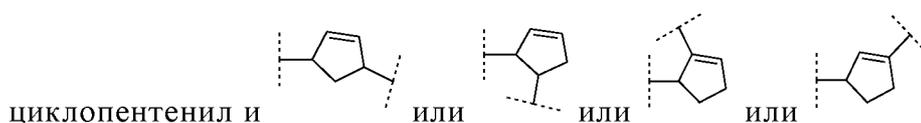
Примерами **циклоалкенила** являются циклопроп-1-енил, циклопроп-2-
енил, циклобут-1-енил, циклобут-2-енил, циклопент-1-енил, циклопент-2-енил,
циклопент-3-енил, циклогекс-1-енил, циклогекс-2-енил, циклогекс-3-енил,
25 циклогепт-1-енил, циклогепт-2-енил, циклогепт-3-енил, циклогепт-4-енил,
циклобута-1,3-диенил,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

Вышеуказанное определение для **циклоалкенила** также используют, когда
циклоалкенил является частью другой (комбинированной) группы, как

например, в C_{x-y} -циклоалкениламино, C_{x-y} -циклоалкенилокси или C_{x-y} -циклоалкенилалкиле.

Если свободная валентность **циклоалкенила** является насыщенной, то получают **ненасыщенную алициклическую группу**.

5 Термин **циклоалкенилен** может, таким образом, происходить от указанного выше **циклоалкенила**. **Циклоалкенилен**, в отличие от **циклоалкенила**, является двухвалентным и требует двух остатков для присоединения к ним. Формально вторую валентность получают путем удаления атома водорода из **циклоалкенила**. Соответствующими группами являются,
10 например:



(циклопентенилен) и т.д.

Вышеуказанное определение для **циклоалкенилена** также используется, если **циклоалкенилен** является частью другой (комбинированной) группы, как
15 например, в $HO-C_{x-y}$ -циклоалкениленамино или H_2N-C_{x-y} -циклоалкениленокси.

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

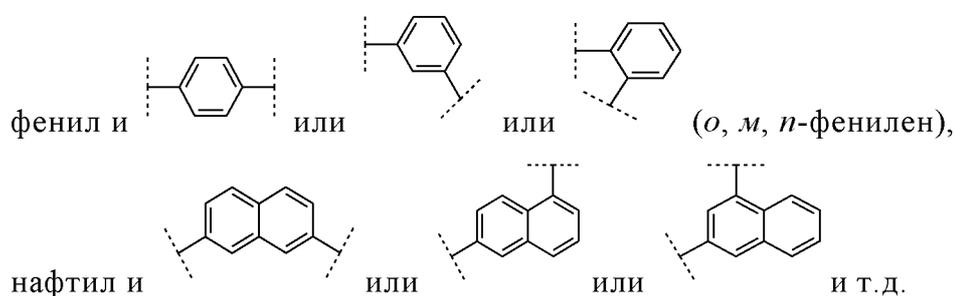
Если **арил** должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех
25 несущих водород атомах углерода. Сам **арил** может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы.

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

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

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

Термин **арилен** может также происходить от указанного выше **арила**. **Арил**ен, в отличие от **арила**, является двухвалентным и требует двух остатков для присоединения к ним. Формально вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из **арила**. Соответствующими группами являются, например:



Вышеуказанное определение для **арилена** также используется, если **арил**ен является частью другой (комбинированной) группы, как например, в **НО-ариленамино** или **H₂N-ариленокси**.

Гетероциклил означает кольцевые системы, которые происходят от указанного выше **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** путем замены одной или нескольких групп -CH₂- независимо друг от друга в углеводородных кольцах на группы -O-, -S- или -NH-, или путем замены одной или нескольких из групп =CH- на группу =N-, где может присутствовать в общем количестве не более пяти гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода должен присутствовать между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между атомом кислорода и атомом серы, и кольцо в целом должно обладать химической стабильностью. Гетероатомы могут необязательно присутствовать на всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид). В **гетероциклиле** нет гетероароматического кольца, то есть, нет гетероатома, являющегося частью ароматической системы.

Непосредственный результат дериватизации из **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** состоит в том, что **гетероциклил** состоит из подгрупп моноциклических **гетероколец**, **бициклических гетероколец**, **трициклических**

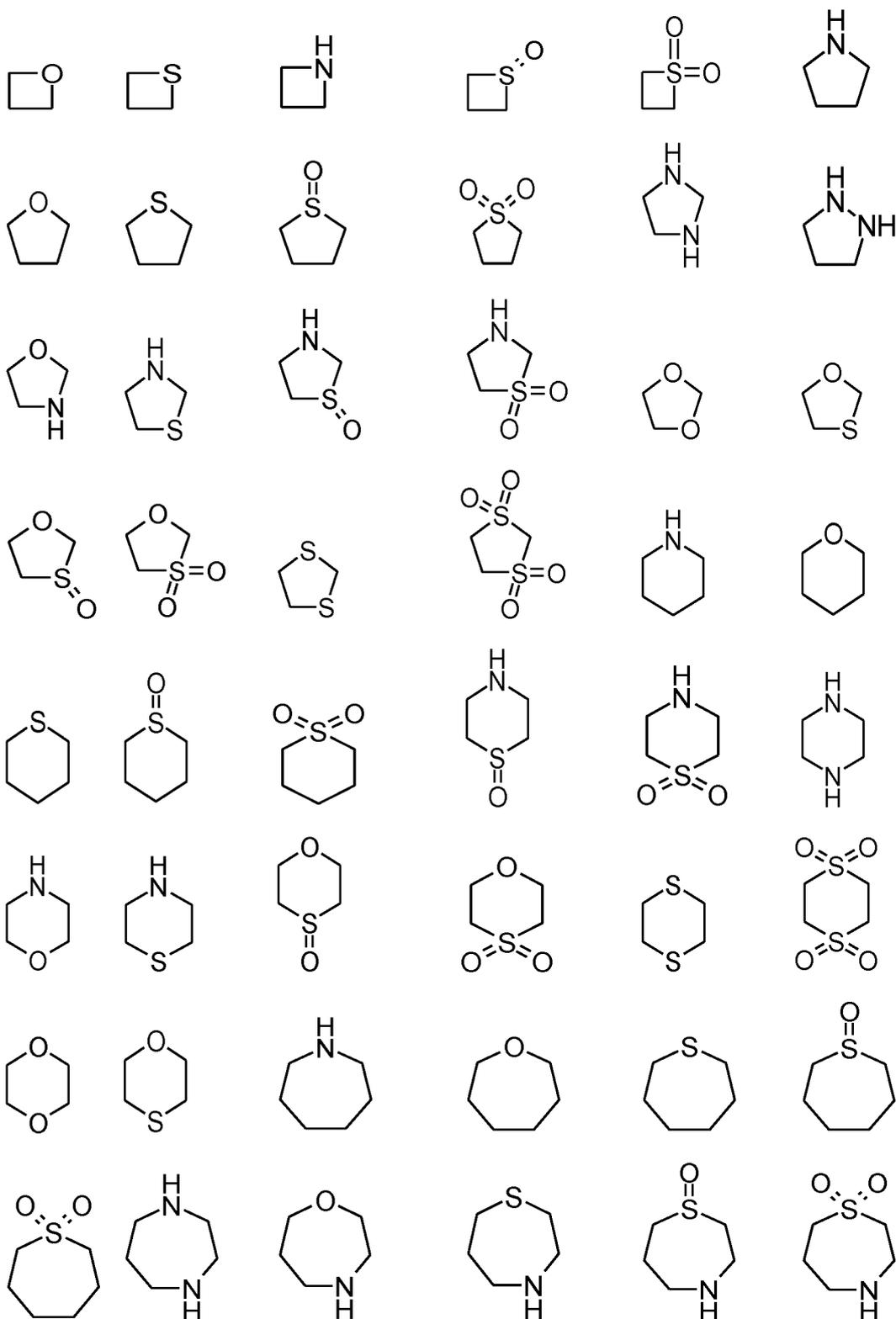
гетероколец и спиро-гетероколец, которые могут присутствовать в насыщенном или ненасыщенном виде.

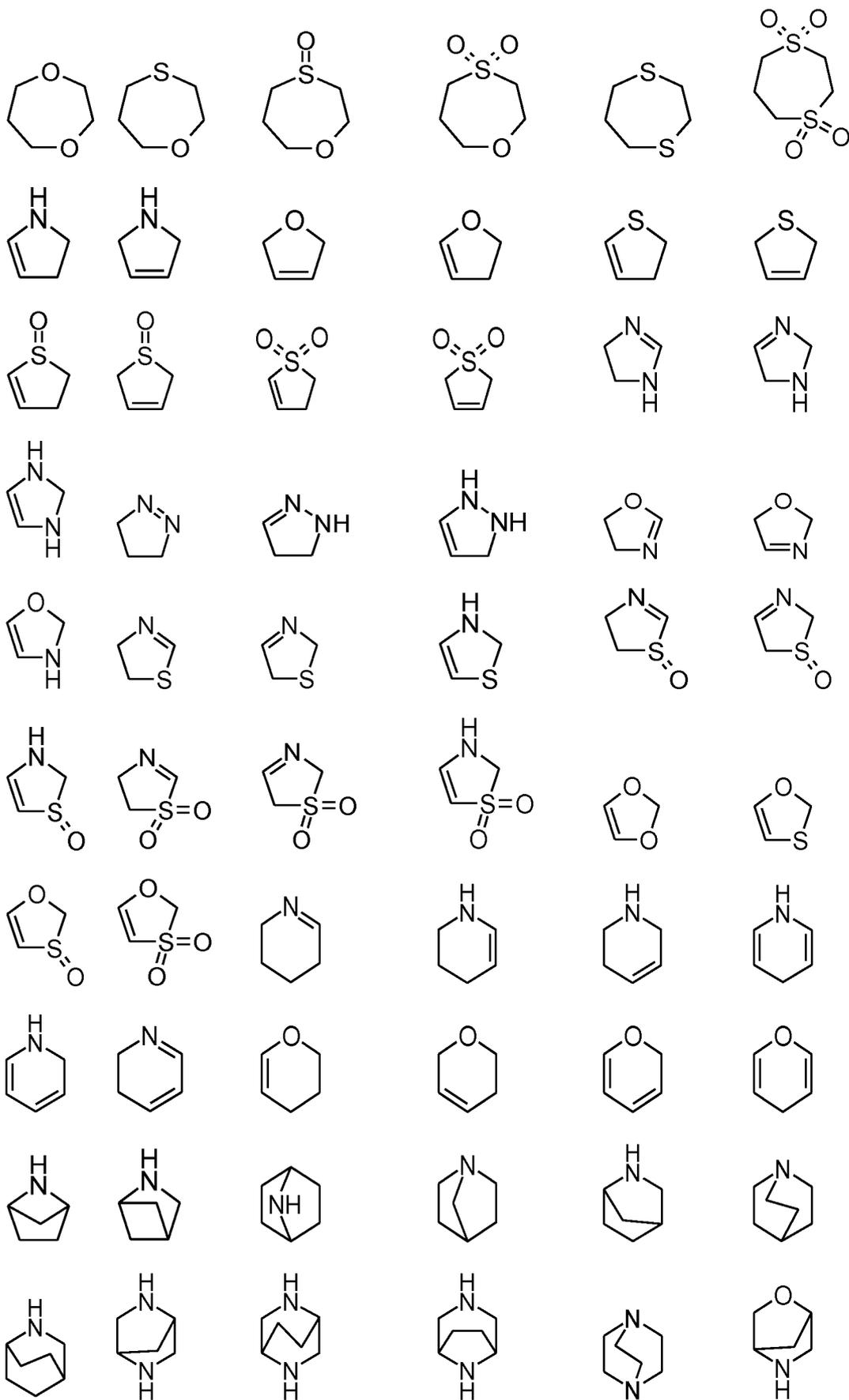
Под ненасыщенным подразумевается, что существует по меньшей мере одна двойная связь в рассматриваемой кольцевой системе, но гетероароматическая система не образуется. В бициклическом гетерокольце два кольца соединены друг с другом, так что они имеют по меньшей мере два общих (гетеро)атома. В спиро-гетерокольцах один атом углерода (спироатом) принадлежит двум кольцам вместе.

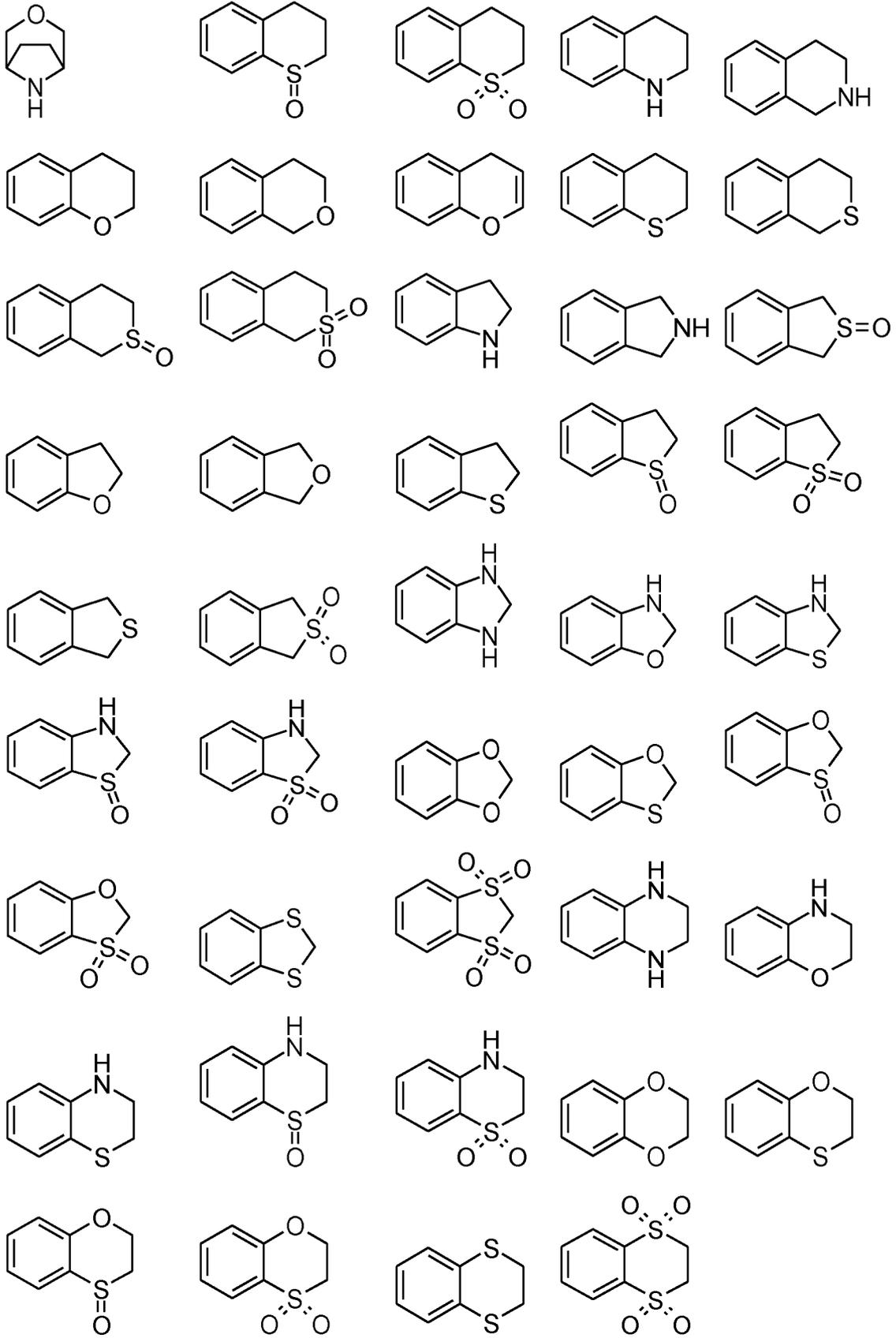
Если **гетероциклил** замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Сам **гетероциклил** может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы. Для заместителей на **гетероциклил** не имеет значение количество членов **гетероциклила**.

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

Дальнейшие примеры представляют структуры, показанные ниже, которые могут быть присоединены через каждый несущий водород атом (обмененный на водород):







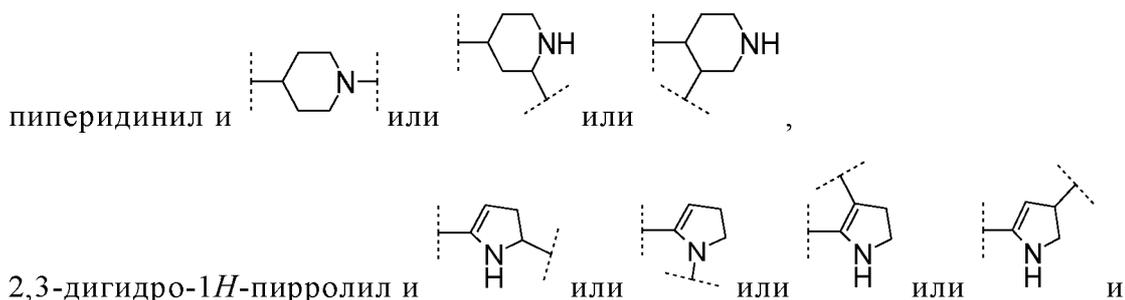
Предпочтительно, гетероциклилы являются 4 - 8-членными, моноциклическими и содержат один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Предпочтительными гетероциклилами являются: пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азетидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил.

Вышеуказанное определение **гетероциклила** также используется, если **гетероциклил** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в **гетероциклиламино**, **гетероциклилокси** или **гетероциклилалкиле**.

Если свободная валентность **гетероциклила** является насыщенной, то получают **гетероциклическую группу**.

Термин **гетероциклилен** также происходит от указанного выше **гетероциклила**. **Гетероциклилен**, в отличие от **гетероциклила**, является двухвалентным и требует двух остатков для присоединения к ним. Формально вторую валентность получают путем удаления атома водорода из **гетероциклила**. Соответствующими группами являются, например:



т.д.

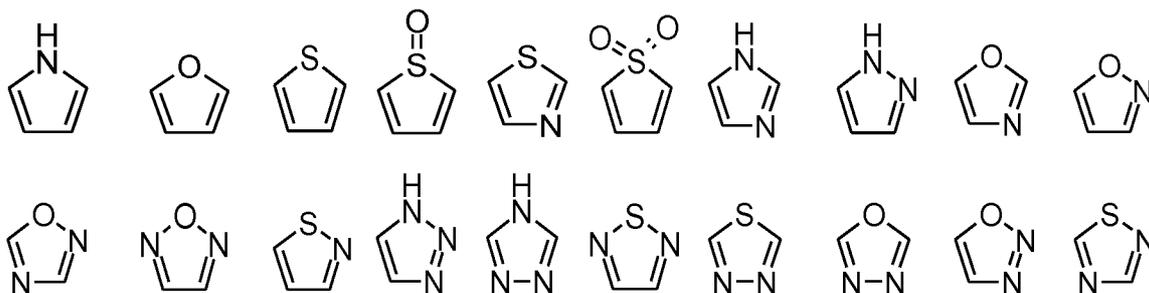
Вышеуказанное определение **гетероциклилена** также используется, если **гетероциклилен** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в **НО-гетероциклиленамино** или **Н₂N-гетероциклиленокси**.

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

Если **гетероарил** должен быть замещен, замещения могут иметь место независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех несущих водород атомах углерода и/или азота. Сам **гетероарил** может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле через каждое подходящее положение кольцевой системы, как через атом углерода, так и через атом азота. Для заместителей на **гетероариле** не имеет значение количество членов **гетероарила**.

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

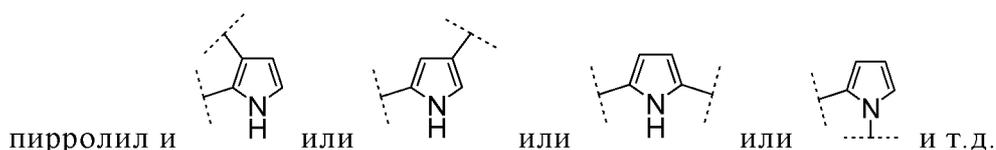
Дальнейшие примеры представляют структуры, показанные ниже, которые могут быть присоединены через каждый несущий водород атом (обмененный на водород):



Вышеуказанное определение **гетероарила** также используется, если **гетероарил** является частью другой (комбинированной) группы, как например, в **гетероариламино**, **гетероарилокси** или **гетероарилалкиле**.

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

Термин **гетероарилен** также происходит от указанного выше **гетероарила**. **Гетероарилен**, в отличие от **гетероарила**, является двухвалентным и требует двух остатков для присоединения к ним. Формально вторую валентность получают путем удаления атома водорода из **гетероарила**. Соответствующими
10 группами являются, например:



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

15 Под **замещением** подразумевается, что атом водорода, который присоединен непосредственно к рассматриваемому атому, заменен на другой атом или другую группу атомов (**заместитель**). В зависимости от исходных условий (количества атомов водорода) моно- или полизамещение может иметь место на одном атоме. Замещение конкретным заместителем возможно только в
20 том случае, если допустимые валентности заместителя и атома, который должен быть замещен, соответствуют друг другу и замещение приводит к подходящему соединению (то есть к соединению, которое не поддается превращению самопроизвольно, например, путем перестановки, циклизации или элиминирования).

25 Двухвалентные заместители, такие как = S, = NR, = NOR, = NNRR, = NN(R)C(O)NRR, = N₂ или т.п., могут быть заместителями только на атомах углерода, тогда как двухвалентные заместители = O и = NR могут также быть заместителями на сере. Как правило, замещение может осуществляться
30 двухвалентным заместителем только на кольцевых системах и требует замены двух геминальных атомов водорода, то есть, атомов водорода, которые присоединены к тому же атому углерода, который является насыщенным до замещения. Поэтому замещение двухвалентным заместителем возможно только

на группе - CH₂- или атомах серы (только = O группа или = NR группа, возможна одна или две = O группы или, например, одна = O группа и одна = NR группа, причем каждая группа заменяет пару свободных электронов) кольцевой системы.

5 **Стереохимия/сольваты/гидраты**: если не указано иначе, по всему описанию и прилагаемой формуле изобретения, предоставленная химическая формула или название должны включать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.)) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных
10 энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из указанных выше форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты и гидраты свободного соединения или сольваты и гидраты соли соединения.

15 В целом, по сути чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с методиками синтеза, известными специалисту в данной области, например, путем разделения соответствующих смесей, с использованием стереохимически чистых исходных веществ и/или путем стереоселективного синтеза. В данной области техники известно, как получать оптически активные
20 формы, например, путем разделения рацемических форм или путем синтеза, например, исходя из оптически активных исходных веществ и/или с использованием хиральных реагентов.

 Энантиомерно чистые соединения данного соединения или промежуточные соединения могут быть получены с помощью асимметричного синтеза,
25 например, путем получения и последующего разделения соответствующих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены известными способами (например, хроматографическим разделением или кристаллизацией) и/или с использованием хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы
30 или хиральные вспомогательные вещества.

 Кроме того, специалистам в данной области техники известно, как получить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных стационарных фазах или путем разделения

рацемической смеси с использованием соответствующего разделяющего агента, например, с помощью образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующего разделения солей и выделения желаемого соединения из соли, или путем
5 дериватизации соответствующего рацемического соединения с использованием оптически активных хиральных вспомогательных реагентов, последующего разделения диастереомеров и удаления хиральной вспомогательной группы, или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); путем энантиоселективной кристаллизации из конгломерата
10 энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях, или путем (фракционной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Соли: фразу «фармацевтически приемлемая» используют в данном документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или
15 дозированных форм, которые в рамках тщательного медицинского обследования являются подходящими для применения при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, и соразмерны с разумным соотношением пользы/риска.

Используемый в данном документе термин «**фармацевтически приемлемые соли**» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения его кислотных или
20 основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, как например, амины; щелочные или органические соли кислотных
25 остатков, как например, карбоновые кислоты; и т.д.

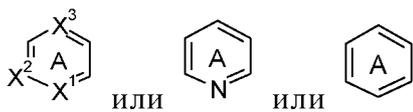
Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой
30 кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты,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

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

5 Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими методами. Обычно такие соли могут быть получены путем реакции свободной кислоты или основания этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или
10 кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

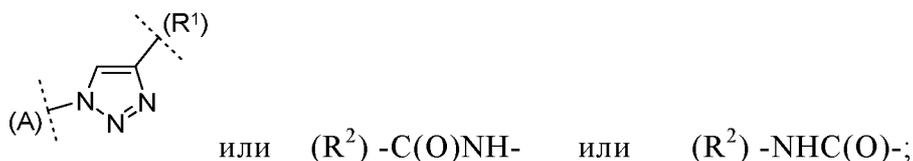
Соли других кислот, кроме упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений настоящего изобретения (например, трифторацетатные соли), также составляют часть изобретения.

15 На изображении, таком как, например,

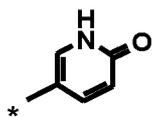


буква А имеет функцию обозначения кольца, чтобы упростить, например, обозначение присоединения рассматриваемого кольца к другим кольцам.

Для двухвалентных групп, в которых важно определить, к каким
20 расположенным рядом группам они присоединены и с какой валентностью, соответствующие остатки для присоединения к ним указаны в скобках, где это необходимо, с целью пояснения, как на следующих изображениях:



25 На изображении, таком как, например,



звездочка обозначает место присоединения соответствующей группы в качестве заместителя.

Группы или заместители часто выбирают из числа альтернативных групп/заместителей с обозначением соответствующей группы (например, R^a , R^b и т.д.). Если такую группу используют неоднократно для определения соединения в соответствии с изобретением в разных частях молекулы, то указывают, что различные применения следует рассматривать как полностью независимые друг от друга.

Под терапевтически эффективным количеством в контексте данного изобретения подразумевают количество вещества, которое способно устранить симптомы болезни или предотвратить или облегчить эти симптомы, или продлить жизнь пациента, подвергаемого лечению.

Подразумевается, что **белки семейства RAS** включают KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена V-Ki-ras2), NRAS (гомолог вирусного онкогена нейробластомы RAS) и HRAS (онкоген вируса саркомы мышей Харви) и любые их мутанты.

Соединение-ингибитор SOS1 представляет собой соединение, которое связывается с SOS1 и тем самым предотвращает опосредованный SOS1 обмен нуклеотидов и затем снижает уровни RAS в его GTP-связанной форме. Более конкретно, соединение-ингибитор SOS1 показывает фармакологическое ингибирование связывания каталитического сайта SOS1 с белком семейства RAS. Таким образом, такое соединение взаимодействует с SOS1, например, с каталитическим сайтом на SOS1, и снижает уровень связывания с белком семейства RAS в отношении указанного связывания без добавления соединения-ингибитора SOS1. Соответственно, предусматривается, что соединение-ингибитор SOS1 по меньшей мере снижает уровень связывания с белком семейства RAS примерно на 5%, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % или даже 100 % , по сравнению со связыванием, которое достигается без добавления соединения-ингибитора. Подходящие тестовые системы для измерения связывания с каталитическим сайтом SOS1 раскрыты в данном документе. Указанное соединение может быть химически синтезировано (например, малая молекула) или получено микробиологически (например, моноклональное антитело) и/или содержаться, например, в образцах, например, клеточных экстрактов, например, из растений, животных или микроорганизмов. Предпочтительно, соединение-ингибитор SOS1 представляет собой малую молекулу.

Список сокращений

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
amphos	бис(ди- <i>трет</i> -бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)
водн.	водяной, водный
АТФ	аденозинтрифосфат
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Bu	бутил
конц.	концентрация
Cbz	карбоксибензил
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
д.	день(дни)
dba	дибензилиденацетон
ТСХ	тонкослойная хроматография
DAST	диэтиламиносульфуртрифторид
Davephos	2-диметиламино-2'- дициклогексиламинофосфинобифенил
DBA	дибензилиденацетон
DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCE	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
DIPEA	<i>N</i> -этил- <i>N,N</i> -диизопропиламин (основание Хунига)
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
DPRA	дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	этиленгликольтетрауксусная кислота

экв.	эквивалент(ы)
эквив.	эквивалент(ы)
ESI	электронная ионизация распылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч.	час
НАТУ	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)- N,N,N',N'-тетраметил-урония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-йодоксибензойная кислота
<i>i</i>	изо
конц.	концентрированный
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
раств.	раствор
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минут
ЖХСД	жидкостная хроматография среднего давления
МС	масс-спектрометрия
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NIS	<i>N</i> -йод-сукцинимид
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
NP	нормальная фаза
н.д.	нет данных
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
Ph	фенил
Pr	пропил
PTSA	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота

Py	пиридин
рац.	рацемический
восст.	восстановление
Rf (R _f)	коэффициент удержания
RP	обращенная фаза
СВЭЖХ	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
КТ	комнатная температура
СКЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
S _N	нуклеофильное замещение
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBME	<i>трет</i> -бутилметилэфир
TBTU	тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония
tBu	<i>трет</i> -бутил
ТЭА	триэтиламин
темп.	температура
<i>трет</i>	третичный
Tf	трифлат
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
T _{удерж.}	время удержания (ВЭЖХ)
TRIS	трис(гидроксиметил)-аминометан
TsOH	<i>n</i> -толуолсульфокислота
СЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолет
масс.	масса

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

Получение соединений в соответствии с изобретением

Общие сведения

Если не указано иначе, все реакции проводят в коммерчески доступных приборах с использованием методов, которые обычно используют в химических лабораториях. Исходные вещества, чувствительные к воздуху и/или влаге, хранятся под защитным газом, и соответствующие реакции и манипуляции с ними проводят под защитным газом (азот или аргон).

Соединения в соответствии с изобретением названы в соответствии с правилами CAS с использованием программного обеспечения Autonom (Beilstein). Если соединение должно быть представлено как структурной формулой, так и его номенклатурой, то в случае противоречия структурная формула является решающей.

Реакции под воздействием микроволнового излучения проводят в инициаторе/реакторе, изготовленном фирмой Biotage, или в Explorer, изготовленном SEM, или в Synthos 3000 или Monowave 3000, изготовленном Anton Paar, в герметичных емкостях (предпочтительно 2, 5 или 20 мл), предпочтительно при перемешивании.

Хроматография

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

Препаративная хроматография высокого давления (ОФ-ВЭЖХ)

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

Разные градиенты H₂O/ацетонитрил используют для элюирования соединений, в то время как для систем Agilent 5% кислотный модификатор (20 мл HCOOH до 1 л H₂O/ацетонитрил (1/1)) добавляют к воде (кислотные условия). Для систем Gilson добавляют воду 0,1% HCOOH.

Для хроматографии в основных условиях для систем Agilent используют также градиенты H₂O/ацетонитрил, а воду подщелачивают путем добавления 5% основного модификатора (50 г NH₄HCO₃ + 50 мл NH₃ (25 % в H₂O) - 1 л с H₂O).

Для систем Gilson воду подщелачивают следующим образом: 5 мл раствора
5 NH₄HCO₃ (158 г в 1 л H₂O) и 2 мл NH₃ (28 % в H₂O) добавляют к 1 л с H₂O.

Сверхкритическая жидкостная хроматография (СКЖХ) промежуточных соединений и приведенных в качестве примера соединений в соответствии с изобретением осуществляют на СКЖХ-системе JASCO со следующими колонками: Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak AD (250 x 20 мм, 5 мкм),
10 Chiralpak AS (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak IC (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak IA (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OD (250 x 20 мм, 5 мкм), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 мм, 5 мкм).

Аналитическая ВЭЖХ (контроль реакции) промежуточного соединения и конечных соединений осуществляют с использованием колонок,
15 изготовленных Waters (наименования: XBridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 20 мм или XBridge™ C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм или Aquity UPLC BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм) и YMC (наименования: Triart C18, 3.0 мкм, 2.0 x 30 мм) и Phenomenex (наименования: Luna C18, 5.0 мкм, 2.0 x 30 мм). Аналитическое оборудование также оснащено масс-детектором в каждом случае.

20 **ВЭЖХ- масс-спектроскопия/УФ-спектрометрия**

Время удержания/MS-ESI⁺ для характеристики приведенных в качестве примера соединений в соответствии с изобретением получают с использованием ВЭЖХ-МС прибора (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-детектором).

25 Для соединений, которые элюируются на инъекционном пике, указывают время удержания $t_{\text{удерж.}} = 0.00$.

ВЭЖХ-Методы (препаративные)

преп. ВЭЖХ1

ВЭЖХ: 333 и 334 Pumps

30 Колонка: Waters X-Bridge C18 OBD, 10 мкм, 30 x 100 мм, Part.No. 186003930

Растворитель: А: 10 мм NH₄HCO₃ в H₂O; В: ацетонитрил (степень чистоты для ВЭЖХ)

Детектирование: UV/Vis-155

Поток: 50 мл/мин

Градиент: 0.00 – 1.50 мин: 1.5 % В

1.50 – 7.50 мин: варьирующий

7.50 – 9.00 мин: 100 % В

5 ***преп. ВЭЖХ2***

ВЭЖХ: 333 и 334 Pumps

Колонка: Waters Sunfire C18 OBD, 10 мкм, 30 x 100 мм, Part.No. 186003971

Растворитель: А: H₂O + 0.2 % HCOOH; В: ацетонитрил (степень чистоты для ВЭЖХ) + 0.2 % HCOOH

10 Детектирование: UV/Vis-155

Поток: 50 мл/мин

Градиент: 0.00 – 1.50 мин: 1.5 % В

1.50 – 7.50 мин: варьирующий

7.50 – 9.00 мин: 100 % В

15 **ВЭЖХ-Методы (аналитические)**

LCMS-BAS1

ВЭЖХ: Agilent 1100 Series

МС: Agilent LC/MSD SL

Колонка: Phenomenex Mercury Gemini C18, 3 мкм, 2 x 20 мм, Part.No. 00M-4439-B0-CE

Растворитель: А: 5 мм NH₄HCO₃/20 мм NH₃ в H₂O; В: ацетонитрил (степень чистоты для ВЭЖХ)

Детектирование: МС: положительный и отрицательный режим

Диапазон масс: 120 – 900 m/z

25 Поток: 1.00 мл/мин

Температура колонки: 40 °С

Градиент: 0.00 – 2.50 мин: 5 % В → 95 % В

2.50 – 2.80 мин: 95 % В

2.81 – 3.10 мин: 95 % В → 5 % В

30 ***VAB***

ВЭЖХ: Agilent 1100/1200 Series

МС: Agilent LC/MSD SL

Колонка: Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм XP

Растворитель: А: 5 мм NH₄HCO₃/19 мм NH₃ в H₂O; В: ацетонитрил
(степень чистоты для ВЭЖХ)

Детектирование: МС: положительный и отрицательный режим

Диапазон масс: 100 – 1200 m/z

5 Поток: 1.40 мл/мин

Температура колонки: 45 °С

Градиент: 0.00 – 1.00 мин: 5 % В → 100 % В

1.00 – 1.37 мин: 100 % В

1.37 – 1.40 мин: 100 % В → 5 % В

10 **RND-FA-3.5**

ВЭЖХ: Agilent Infinity-1290 Series

МС: Agilent SQD-6150 (API-ES +/- 3000 V)

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1000,
Сканирование, отрицат. 100 – 1000

15 Колонка: Aquity BEH C18, 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: 0.1 % муравьиной кислоты в воде; В: 0.1 % муравьиной
кислоты в ацетонитриле

Сигнал детектирования: УФ 215 нм (ширина полосы 4, без стандарта)

Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; шаг: 2 нм

20 Ширина пика: > 0.025 мин (0.5 с)

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой иглы в порту для
промывки

Скорость потока: 0.8 мл/мин

Температура колонки: 45 °С

25 Градиент: 0.0 – 0.2 мин: 2 % В

0.2 – 1.5 мин: 2 % В → 98 % В

1.5 – 2.6 мин: 98 % В

2.6 – 2.61 мин: 98 % В → 2 % В

2.61 – 3.2 мин: 2 % В

30 **GVK_LCMS_18**

ВЭЖХ: Agilent Infinity-1290 Series

МС: Agilent SQD -6130 (API-ES + 3500 V/ -3000 V)

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1200,
Сканирование, отрицат. 100 – 1200

Колонка: Aquity ВЕН С18, 2.1 x 50 мм, 1.7мкм

Элюент: А: 0.1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; В: 0.1%

муравьиной кислоты в воде

Сигнал детектирования: УФ 215/254 нм (ширина полосы 4, без стандарта)

5 Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; шаг: 2 нм

Ширина пика: > 0.025 мин (0.5 с)

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой иглы в порту для промывки.

Скорость потока: 0.8 мл/мин

10 Температура колонки: 60 °С

Градиент: 0.0 – 0.4 мин: 97 % В

0.4 – 2.2 мин: 97 % В → 2 % В

2.2 – 2.6 мин: 2 % В

2.6 – 2.61 мин: 2 % В → 97 % В

15 2.61 – 3.0 мин: 97 % В

GVK_LCMS_02

СЭЖХ: Waters UPLC

МС: Micromass Triple quad (ESI)

Капиллярное напряжение: 3500

20 Напряжение на конусе: 25 – 50 В

Газовый поток десольватации: 600 л/ч

Температура десольватации: 350 °С

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1000,
Сканирование, отрицат. 100 – 1000

25 Колонка: Aquity ВЕН С18, 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: 0.1 % муравьиной кислоты в воде; В: 0.1 % муравьиной кислоты в ацетонитриле

Сигнал детектирования: УФ-диодная матрица

Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; разрешение: 1.2 нм

30 Частота ввода проб: 10 точек/с

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой иглы

Скорость потока: 0.4 мл/мин

Температура колонки: 35 °С

Градиент: 0.0 – 0.5 мин: 5 % В

0.5 – 2.0 мин: 50 % В
 2.0 – 3.5 мин: 100 % В
 3.5 – 5.0 мин: 100 % В → 5 % В
 5.0 – 5.50 мин: 5 % В

5 ***GVK_LCMS_31***

ВЭЖХ: Agilent Infinity-1290 Series

МС: Agilent-6130 quadrupole LCMS (ESI/APCI, multi-mode + 3500 V/ - 3000 V)

Зарядное напряжение: 2000

10 Фрагментатор: 50 - 70

Напряжение короны: 4 мкА

Температура десольватации: 300 °С

Газовый поток десольватации: 600 л/ч

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1200,

15 Сканирование, отрицат. 100 – 1200

Колонка: Aquity BEH C18, 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: 0.1 % муравьиной кислоты в ацетонитриле; В: 0.1 % муравьиной кислоты в воде

20 Сигнал детектирования: УФ 215 нм (ширина полосы 4, без стандарта); УФ 254 нм (ширина полосы 4, без стандарта)

Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; шаг: 2 нм

Ширина пика: > 0.025 мин (0.5 с)

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой иглы в порту для промывки

Скорость потока: 0.8 мл/мин

25 Температура колонки: 50 °С

Градиент: 0.0 – 0.2 мин: 2 % А

0.2 – 2.3 мин: 98 % А

2.3 – 3.4 мин: 98 % А → 2 % А

3.4 – 3.41 мин: 2 % А

30 3.41 – 3.5 мин: 2 % А

GVK_LCMS_34

ВЭЖХ: Agilent Infinity-1290 Series

МС: Agilent-6130 quadrupole LCMS (APCI-ES + 3500 V/ - 3500 V)

Напряжение на конусе: 25 - 50 В

Газовый поток десольватации: 600 л/ч

Температура десольватации: 350 °С

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1000,
Сканирование, отрицат. 100 – 1000

5 Колонка: Acquity BEH C18, 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: 0.1 % муравьиной кислоты в воде; В: 0.1 % муравьиной
кислоты в ацетонитриле

Сигнал детектирования: УФ 215 нм (ширина полосы 4, без стандарта); УФ
254 нм (ширина полосы 16, без стандарта)

10 Спектр: диапазон: 190 – 400 нм; шаг: 2 нм

Ширина пика: > 0.05 мин (0.5 с)

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой иглы в порту для
промывки

Скорость потока: 0.8 мл/мин

15 Температура колонки: 60 °С

Градиент: 0.0 – 0.4 мин: 2 % В

0.4 – 2.2 мин: 2 % В → 98 % В

2.2 – 2.6 мин: 98 % В

2.6 – 2.61 мин: 98 % В → 2 % В

20 2.61 – 3.0 мин: 2 % В

GVK_LCMS_35

СЭЖХ: Waters Acquity UPLC H-Class System

МС: Waters SQ Detector 2 (ESI);

Капиллярное напряжение: 3.50 кВ

25 Напряжение на конусе: 50 В

Газовый поток десольватации: 750 л/ч

Температура десольватации: 350 °С

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1200,
Сканирование, отрицат. 100 – 1200

30 Колонка: Acquity BEH C18, 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: 0.05 % муравьиной кислоты в ацетонитриле; В: 0.05 %
муравьиной кислоты в воде

Сигнал детектирования: УФ-диодная матрица

Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; разрешение: 1.2 нм

Частота ввода проб: 10 точек/с

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой перед инъекцией 15 с и с промывкой после инъекции 20 с

Скорость потока: 0.6 мл/мин

5 Температура колонки: 35 °С

Градиент: 0.0 – 0.3 мин: 97 % В

0.3 – 2.2 мин: 97 % В → 2 % В

2.2 – 3.30 мин: 2 % В

3.30 – 4.50 мин: 2 % В → 97 % В

10 4.51 – 5.50 мин: 97 % В

GVK_LCMS_21

ЖХ: Agilent Infinity 1290 series

МС: Agilent 6130 Quadruple LCMS(SQ)

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит./отрицат. 80-1200

15 Колонка: Aquity BEH C18 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: вода + 0.1 % муравьиной кислоты; В: ацетонитрил (степень чистоты для ВЭЖХ) + 0.1 % муравьиной кислоты

Сигнал детектирования: УФ 215/254 нм (ширина полосы 4, без стандарта)

Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; шаг: 2.0 нм

20 Ширина пика: > 0.01 мин (0.2 с)

Инжекция: 0.5 мкл стандартная инъекция

Поток: 0.8 мл/мин

Температура колонки: 60 °С

Градиент: 0.0 – 0.2 мин: 3 % В

25 0.2 – 1.5 мин: 3% В → 95 % В

1.5 – 2.5 мин: 95 % В

2.5 – 2.6 мин: 95% В → 3 % В

2.6 – 3.2 мин: 3 % В

GVK_LCMS_22

30 ВЭЖХ: Agilent Infinity-1290 Series

МС: Agilent SQD-6150 (API-ES +/- 3000 V)

Установки сигнала MSD: Сканирование, положит. 100 – 1000,
Сканирование, отрицат. 100 – 1000

Колонка: Aquity BEH C18, 2.1 x 50 мм, 1.7 мкм

Элюент: А: 0.1 % муравьиной кислоты в воде; В: 0.1 % муравьиной кислоты в ацетонитриле

Сигнал детектирования: УФ 215 нм (ширина полосы 4, без стандарта)

Спектр: диапазон: 200 – 400 нм; шаг: 2 нм

5 Ширина пика: > 0.025 мин (0.5 с)

Инжекция: 0.5 мкл инъекция с промывкой иглы в порту для промывки

Скорость потока: 0.8 мл/мин

Температура колонки: 45 °С

10 Градиент: 0.0 – 0.2 мин: 2 % В

0.2 – 1.5 мин: 2 % В → 98 % В

1.5 – 2.6 мин: 98 % В

2.6 – 2.61 мин: 98 % В → 2 % В

2.61 – 3.2 мин: 2 % В

15 ***D_LC_SSTD***

ВЭЖХ: Agilent 1100/1200 (binary Pump 1)

Колонка: (Waters) XBridge BEH C18, 30 x 3.0 мм; 2.5 мкм

Элюент: А: 0.2 % муравьиной кислоты в воде; В: ацетонитрил

20 Сигнал детектирования: УФ 254 нм (ширина полосы 4, стандарт 550 нм, ширина полосы 100)

Спектр: диапазон: 190 – 400 нм; шаг: 2 нм

Ширина пика: > 0.01 мин

Инжекция: 1.0 мкл

Скорость потока: 2.30 мл/мин

25 Температура колонки: 50 °С

Градиент: 0.1 – 1.4 мин: 97 % А → 100% В

1.4 – 1.6 мин: 100 % В

1.6 – 1.8 мин: 100 % В → 97 % А

D_LC_BSTD

30 ВЭЖХ: Agilent 1100/1200 (binary Pump 1)

Колонка: (Waters) XBridge BEH C18, 30 x 3.0 мм; 2.5 мкм

Элюент: А: 0.2 % аммиака (25 %) в воде; В: ацетонитрил

Сигнал детектирования: УФ 254 нм (ширина полосы 4, стандарт 550 нм, ширина полосы 100)

Спектр: диапазон: 190 – 400 нм; шаг: 2 нм

Ширина пика: > 0.01 мин

Инжекция: 1.0 мкл

Скорость потока: 2.00 мл/мин

5 Температура колонки: 50 °С

Градиент: 0.1 – 1.4 мин: 97 % А → 100 % В

1.4 – 1.6 мин: 100 % В

1.6 – 1.8 мин: 100 % В → 97 % А

GVK_LCMS_19

10 СВЭЖХ: Agilent RRLC

МС: Agilent SQD

Капиллярное напряжение: 3.50 кВ

Напряжение на конусе: 25 - 50 В

Газовый поток десольватации: 600 л/ч

15 Температура десольватации: 350 °С

Колонка: XBridge C18, 4.6 x 75 мм, 3.5 мкм

Элюент: А: 10 мм ацетата аммония; В: ацетонитрил

Скорость потока: 2.0 мл/мин

Температура колонки: 35 °С

20 Градиент: [Время в мин/% В]: 0/10, 0.2/10, 2.5/75, 3.0/100, 4.8/100, 5.0/10

GVK_LCMS_41

СЭЖХ: Waters Acquity-UPLC

МС: SQ Detector-2

Капиллярное напряжение: 3.50 кВ

25 Напряжение на конусе: 50 В

Газовый поток десольватации: 750 л/ч

Температура десольватации: 350 °С

Колонка: AQUITY UPLC VEN C18 1.7 мкм, 2.1 x 50 мм

Элюент: А: 0.07 % в ацетонитриле; В: 0.07 % муравьиной кислоты в воде

30 Скорость потока: 0.6 мл/мин

Температура колонки: 35 °С

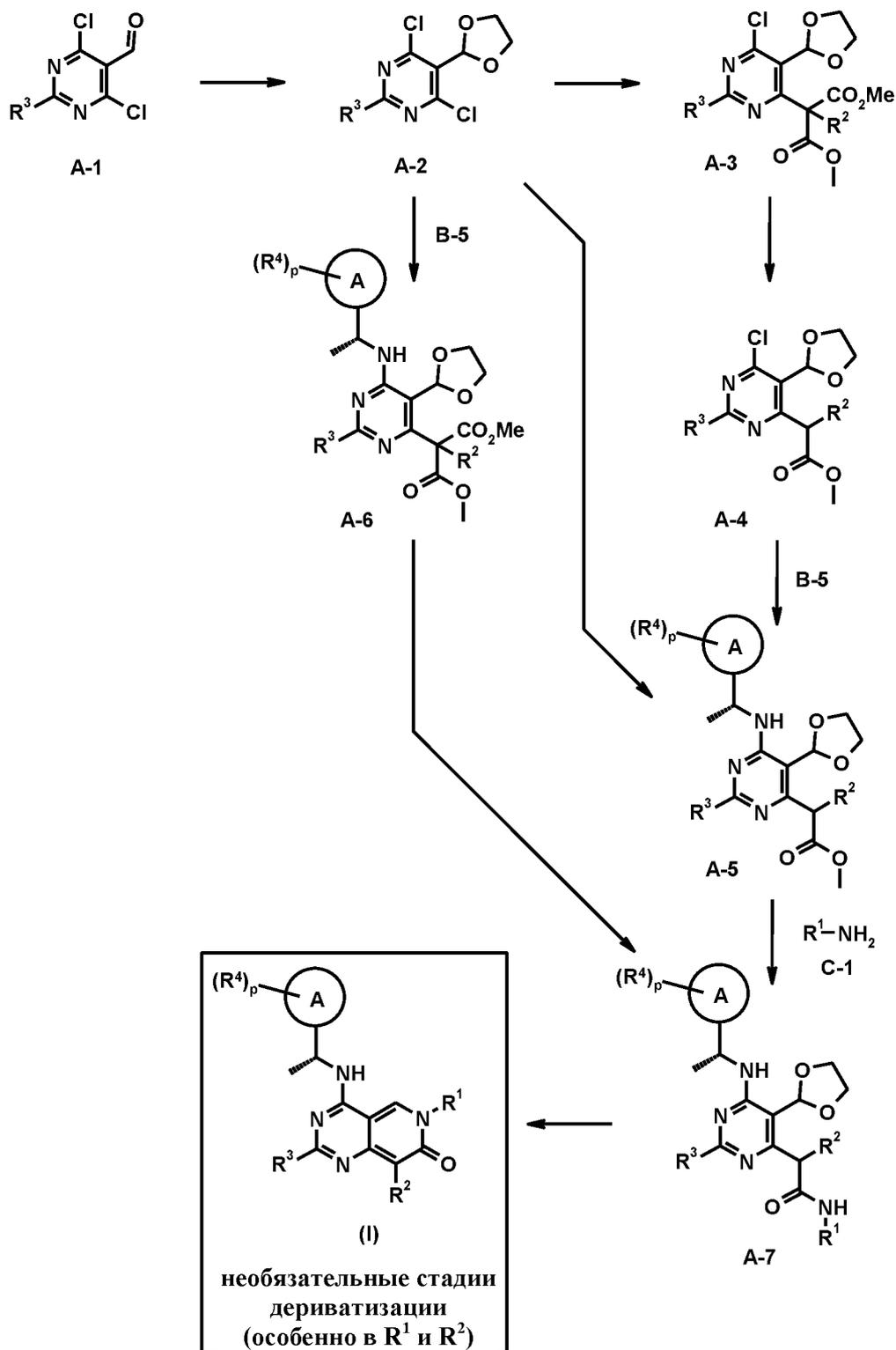
Градиент: [Время в мин/% В]: 0/97, 0.3/97, 2.2/2, 3.3/2, 4.5/2, 4.51/97

Соединения в соответствии с изобретением и промежуточные соединения получают способами синтеза, описанными ниже, в которых заместители общих

формул имеют значения, приведенные выше. Эти способы предназначены для иллюстрации, не ограничивая объект и объем соединений, заявленных в этих примерах. Если получение исходных соединений не описано, то они являются коммерчески доступными или их синтез описан в предшествующем уровне техники, или они могут быть получены аналогично известным из уровня техники соединениям или способам, описанным в настоящем документе, то есть специалист по органической химии может синтезировать эти соединения. Вещества, описанные в литературе, могут быть получены в соответствии с опубликованными методами синтеза.

Общая схема реакции и краткое изложение путей синтеза соединений
(I) в соответствии с изобретением

Схема 1:



Соединения (I) в соответствии с изобретением могут быть получены поэтапно с помощью путей синтеза, изображенных на Схеме 1.

Ацеталь **A-2** может быть получен путем ацетализации соответствующего альдегида **A-1**.

5 **A-7** можно получить разными путями:

Один метод начинается с нуклеофильного ароматического замещения **A-2** замещенным или незамещенным сложным малоновым эфиром с получением промежуточного соединения **A-3** (введение **R²**). Декарбоксилирование промежуточного соединения **A-3** приводит к **A-4**, которое подвергают
10 дальнейшему превращению с помощью структурного элемента **B-5** (см. ниже) в реакции нуклеофильного ароматического замещения. Омыление полученного сложного эфира **A-5** и последующее амидирование с помощью структурного элемента **C-1** (введение **R¹**) обеспечивает промежуточное соединение **A-7** за одну стадию.

15 В альтернативном методе соединение **A-2** превращают с помощью замещенного или незамещенного сложного малонового эфира (введение **R²**), и затем обрабатывают структурным элементом **B-5** (см. ниже), с получением соединения **A-5** за одну стадию. Омыление полученного сложного эфира **A-5** и последующее амидирование с помощью структурного элемента **C-1** (введение
20 **R¹**) обеспечивает промежуточное соединение **A-7**.

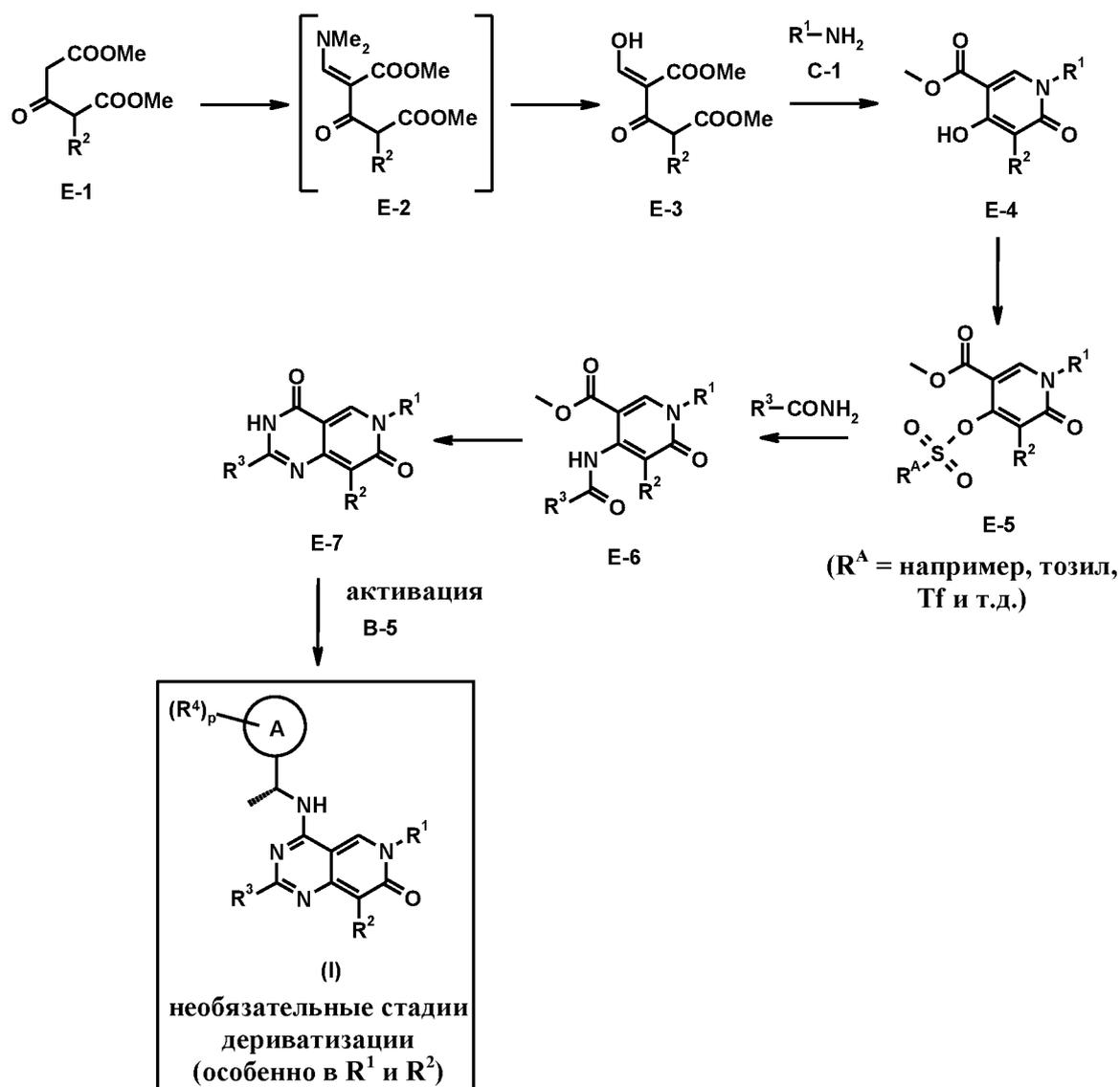
Другой путь синтеза начинается с нуклеофильного ароматического замещения **A-2** замещенным или незамещенным сложным малоновым эфиром (введение **R²**) с последующим нуклеофильным ароматическим замещением структурным элементом **B-5** (см. ниже) с получением соединения **A-6** за одну
25 стадию. Прямое превращение **A-6** в **A-7** может быть достигнуто путем омыления сложного диэфира **A-6**, декарбоксилирования *in situ* и последующего амидирования структурным элементом **C-1** (введение **R¹**) за одну стадию.

Конечные соединения (I) можно получить путем снятия защиты у ацетала **A-7** и циклизации. Соединения (I) можно дополнительно дериватизировать с
30 помощью необязательных стадий (особенно в **R¹** и **R²**), которые не показаны на Схеме 1, с получением дальнейших/дополнительных соединений (I).

Таким образом, одним из аспектов изобретения является получение соединения (I), как определено в данном документе, которое включает замыкание кольца соединения **A-7**, как определено в данном документе;

необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **A-5**, как определено в данном документе, с амином **C-1**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **A-4**, как определено в данном документе, с соединением **B-5**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **A-3**, как определено в данном документе, с получением соединения **A-4**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **A-2**, как определено в данном документе, с получением соединения **A-3**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **A-1**, как определено в данном документе, с получением соединения **A-2**, как определено в данном документе.

Схема 2:



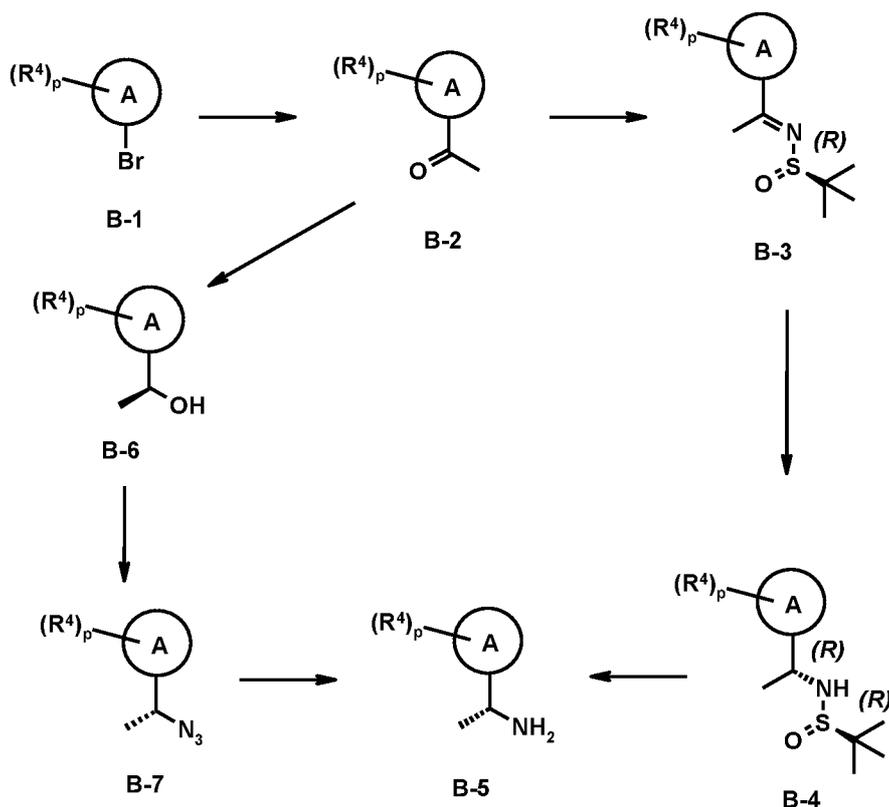
Альтернативно, соединения (I) в соответствии с изобретением могут быть
 5 получены поэтапно путем синтеза, изображенным на Схеме 2.

Исходя из сложных β-оксо-диэфиров E-1, соответствующие сложные α,β-
 диоксо-эфиры E-3 могут быть получены через промежуточные соединения E-2,
 полученные путем реакции с ДМФА-ацеталем. Замыкание кольца с аминами C-1
 приводит к образованию гидроксипиридинового кольца E-4. Катализируемое
 10 палладием перекрёстное сочетание после переноса гидроксидной
 группы к соответствующему сульфонату (например, тозилату, трифлату и т.д.,
 E-5) с использованием амидов даёт пиридонамиды E-6, которые позволяют
 осуществить замыкание второго кольца с получением желаемого

бициклического пиридопиримидиндионового скелета (**E-7**). Полученный таким образом **E-7** можно активировать (например, с помощью гексахлорциклотрифосфазена, SOCl_2 , POCl_3 или т.п.), чтобы он вошел в реакцию со структурным элементом **B-5** для получения конечного соединения (**I**) в соответствии с изобретением (которое также может быть дериватизировано на дополнительных стадиях).

Таким образом, одним из аспектов изобретения является получение соединения (**I**), как определено в данном документе, которое включает активацию соединения **E-7**, как определено в данном документе, с помощью агента, выбранного из гексахлорциклотрифосфазена, SOCl_2 и POCl_3 , и введение в реакцию активированного **E-7** с соединением **B-5**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **E-6**, как определено в данном документе, с получением соединения **E-7**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **E-5**, как определено в данном документе, с амидом $\text{R}^3\text{-CONH}_2$, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **E-4**, как определено в данном документе, с получением соединения **E-5**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **E-3**, как определено в данном документе, с амином **C-1**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает введение в реакцию соединения **E-2**, как определено в данном документе, с получением соединения **E-3**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает взаимодействие соединения **E-1**, как определено в данном документе, с получением соединения **E-2**, как определено в данном документе.

Схема 3:



Структурные элементы **B-5** можно получать поэтапно, начиная с синтеза, изображенного на Схеме 3.

- 5 (Гетеро)арилэтиламинные системы **B-5** могут быть получены из (гетеро)арилбромидов **B-1**, которые превращают с помощью катализируемого металлом перекрёстного сочетания в соответствующие ацетил(гетеро)арилы **B-2**. После образования хиральных сульфинамидов **B-3** происходит стереоселективное восстановление для получения **B-4**. В результате
- 10 расщепление сульфинамида дает желаемый хиральный (гетеро)арилэтиламин **B-5**.

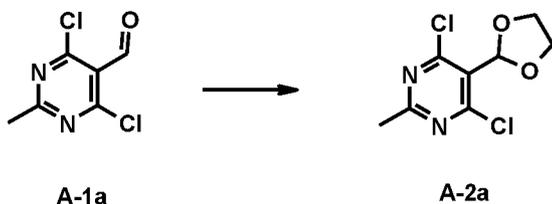
- Альтернативно, ацетил(гетеро)арил **B-2** может быть энантиоселективно восстановлен до соответствующих спиртов **B-6**, которые затем превращаются в азиды **B-7** и могут, в свою очередь, подвергаться гидратации с получением
- 15 хиральных структурных элементов **B-5**.

- Таким образом, одним из аспектов изобретения является получение соединения **B-5**, как определено в данном документе, которое включает восстановление соединения **B-7**, как определено в данном документе; необязательно дополнительно включает взаимодействие соединения **B-6**, как
- 20 определено в данном документе, с получением соединения **B-7**, как определено в

данном документе; необязательно дополнительно включает восстановление соединения **B-2**, как определено в данном документе, с получением соединения **B-6**, как определено в данном документе.

Синтез промежуточных соединений **A-2**

5 Экспериментальная методика синтеза **A-2a**



К перемешиваемому раствору **A-1a** (150.00 г, 785.28 ммоль, 1.0 эквив.) в бензоле (1500 мл) добавляют этиленгликоль (48.69 г, 785.28 ммоль, 1.0 эквив.) и каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты (13.51 г, 78.53 ммоль, 10 0.1 эквив.). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток разбавляют ДХМ и промывают водным раствором бикарбоната натрия. Органические слои объединяют, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении. 15 Дальнейшая очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюент: 10 % этилацетата в гексане) даёт желаемый продукт **A-2a**.

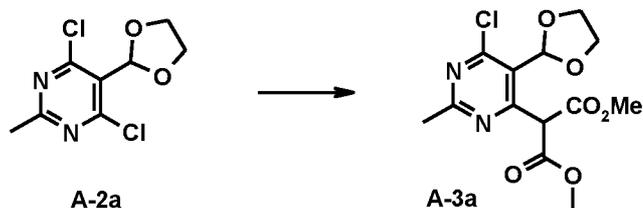
Следующие промежуточные соединения **A-2** (таблица 1) получают аналогичным способом, исходя из разных пиримидинов **A-1**. Сырой продукт **A-2** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

20 **Таблица 1:**

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-2a		1.719	235	GVK_LCMS_22
A-2b		н.д.	н.д.	-

Синтез промежуточных соединений А-3

Экспериментальная методика синтеза А-3а

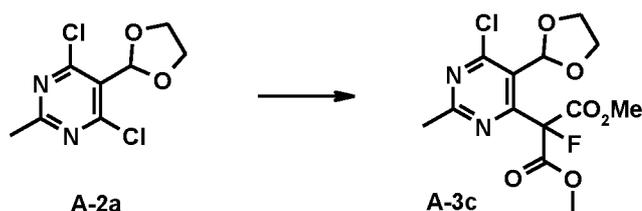


A-2a (80.00 г, 340.33 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в ДМСО (400 мл) и
 5 обрабатывают карбонатом цезия (220.53 г, 680.66 ммоль, 2.0 эквив.) и
 диметилмалонатом (49.42 г, 374.36 ммоль, 1.1 эквив.). Полученную в результате
 смесь нагревают до 80 °С в течение 10 ч. После полного превращения исходного
 вещества реакционную смесь разбавляют этилацетатом и выливают на
 10 замерзшую воду. Водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои
 объединяют и промывают водным раствором 0.1н. муравьиной кислоты.
 Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении.
 Дальнейшая очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюент: 30
 % этилацетата в гексане) даёт желаемый продукт **A-3a**.

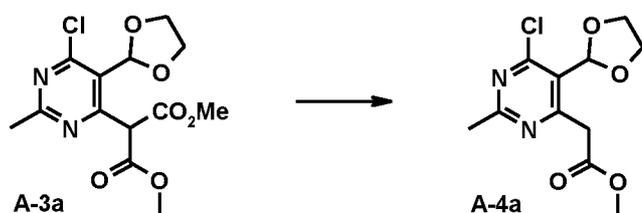
15 Следующие промежуточные соединения **A-3** (таблица 2) получают
 аналогичным способом, исходя из разных пиридинов **A-2**. Сырой продукт **A-3**
 очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 2:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-3a		2.133	331	GVK_LCMS_34
A-3b		1.537	317	GVK_LCMS_34

Экспериментальная методика синтеза А-3с

Перемешиваемый раствор сложного диметилового эфира 2-фтормалоновой кислоты (72.30 г, 481.99 ммоль, 1.1 эквив.) в безводном ДМФА (300 мл) охлаждают до 5 °С и обрабатывают порциями гидридом натрия (20.16 г, 876.35 ммоль, 2.0 эквив.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут добавляют **A-2a** (103.00 г, 438.17 ммоль, 1.0 эквив.), растворенное в ДМФА (50 мл), и полученную в результате смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч. После полного превращения реакцию смесь выливают на замерзшую воду и водный слой экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Дальнейшая очистка с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюент: 15 % этилацетата в гексане) даёт желаемый продукт **A-3c** (Метод ВЭЖХ: GVK_LCMS_31; $t_{\text{удерж.}} = 1.756$ мин; $[M+H]^+ = 350$).

15 Синтез промежуточных соединений А-4Экспериментальная методика синтеза А-4а

Перемешиваемый раствор **A-3a** (40.00 г, 120.95 ммоль, 1.0 эквив.) в ДМСО (120 мл) обрабатывают хлоридом лития (20.32 г, 483.79 ммоль, 4.0 эквив.) и нагревают до 120 °С в течение 2 ч. После полного превращения исходного вещества полученную в результате реакцию смесь разбавляют диэтиловым эфиром и выливают на замерзшую воду. Водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром, органические слои объединяют, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Дальнейшая очистка с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (элюент: 20 % ацетонитрил в воде) и хроматографии с нормальной фазой (18 % этилацетата в гексане) даёт желаемый продукт **A-4a**.

Следующие промежуточные соединения **A-4** (таблица 3) получают аналогичным способом, исходя из разных пириидинов **A-3**. Сырой продукт **A-4** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

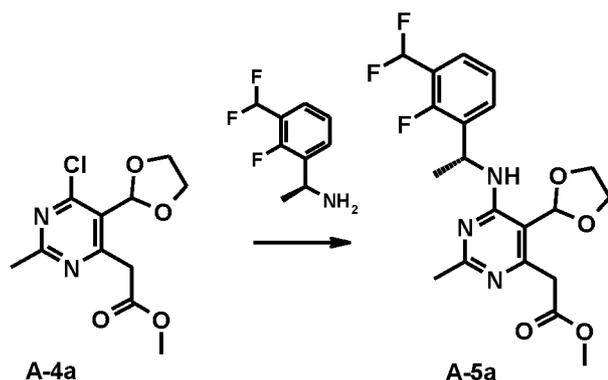
Таблица 3:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-4a		1.67	273.0	RND-FA-3.5
A-4b		1.55	258.9	RND-FA-3.5
A-4c		1.76	291.0	RND-FA-3.5

5

Синтез промежуточных соединений A-5

Экспериментальная методика синтеза A-5a



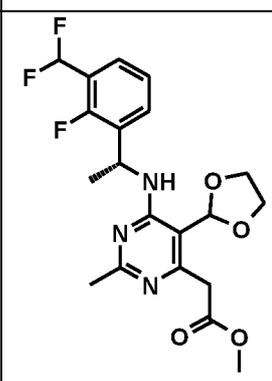
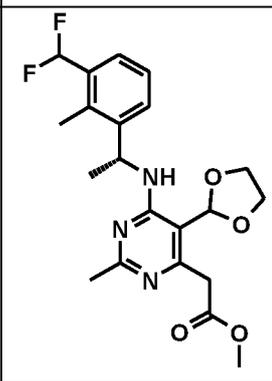
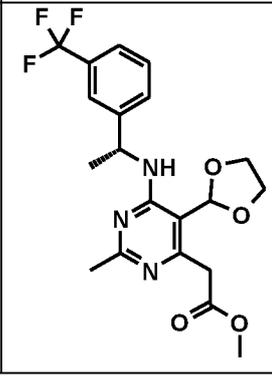
A-4a (3135 мг, 11.50 ммоль, 1.5 эквив.) и **B-5a** (1450 мг, 7.67 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в безводном ДМСО (10 мл) и добавляют DIPEA (2670 мкл, 15.33 ммоль, 2.0 эквив.). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 6 ч до достижения полного превращения **B-5a**. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой

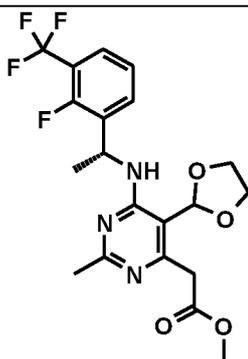
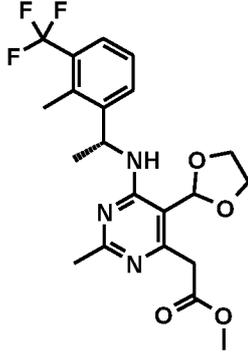
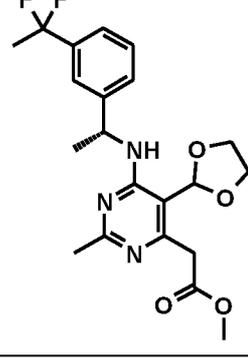
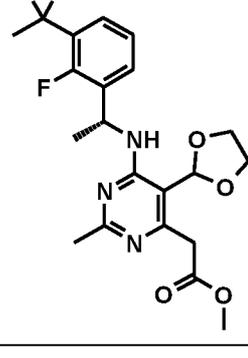
хроматографии (градиентное элюирование: 25 % - 65 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **A-5a**.

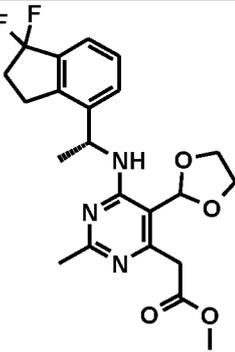
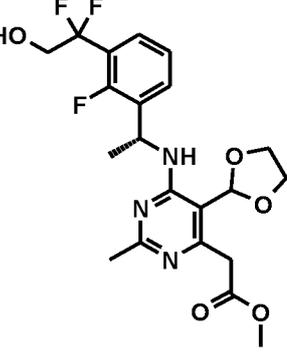
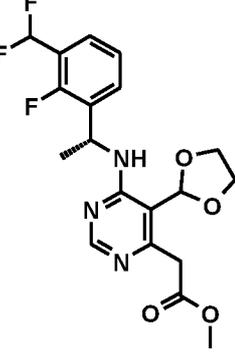
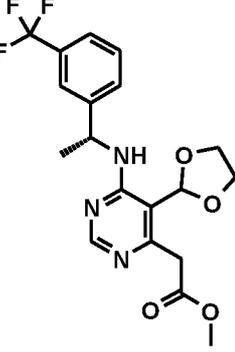
Следующие промежуточные соединения **A-5** (таблица 4) получают аналогичным способом, исходя из разных пиримидинов **A-4** и аминов **B-5**.

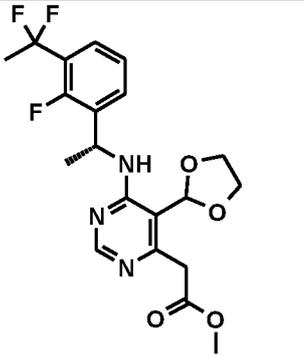
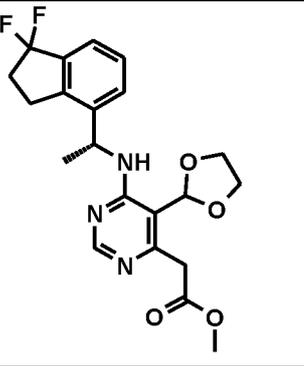
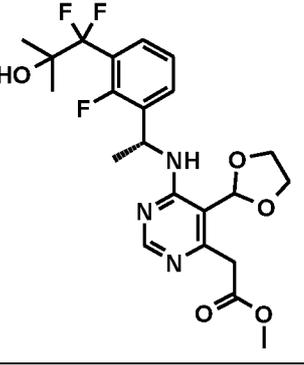
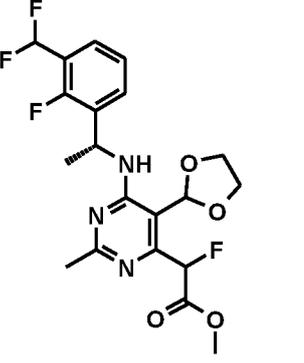
5 Сырой продукт **A-5** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

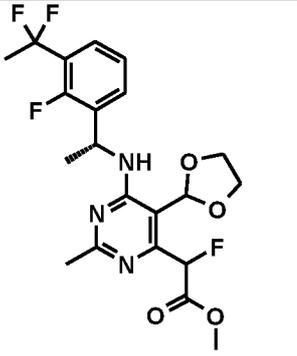
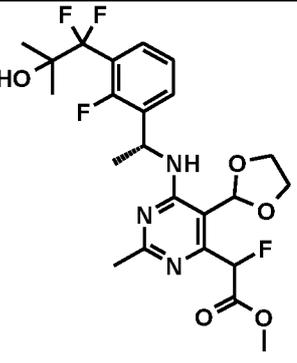
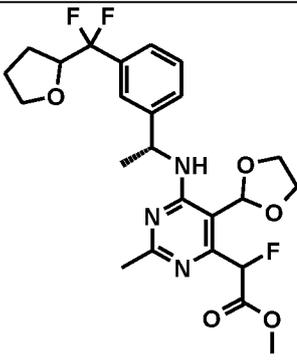
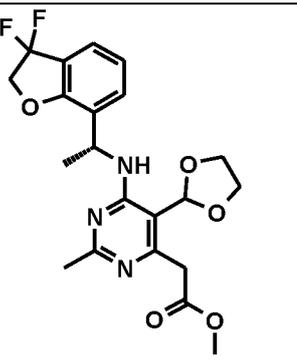
Таблица 4:

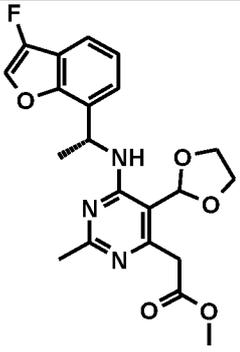
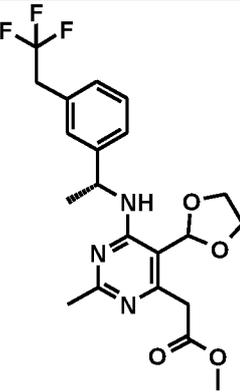
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-5a		0.949	426.2	VAB
A-5b		0.973	422.1	VAB
A-5c		1.002	426.2	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-5d		1.014	444.2	VAB
A-5e		1.143	440.3	VAB
A-5f		0.966	422.3	VAB
A-5g		1.027	440.3	VAB

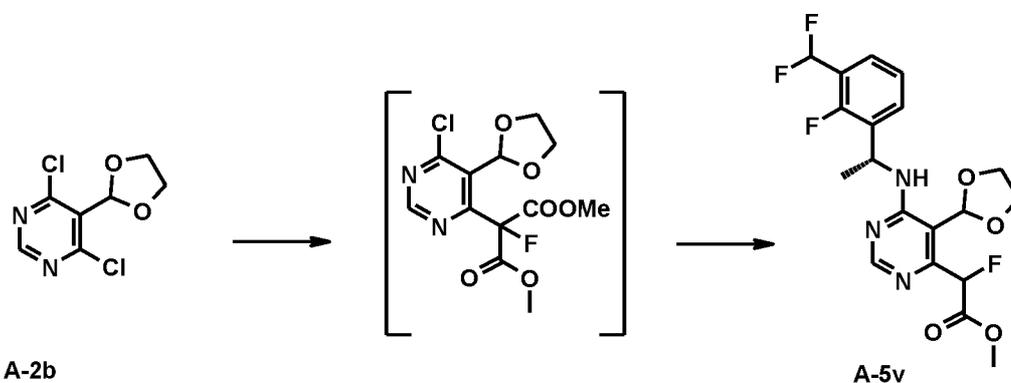
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-5h		0.992	434.3	VAB
A-5i		0.863	456.2	VAB
A-5j		0.903	412	VAB
A-5k		0.967	412	VAB

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-5l		0.944	426.0	VAB
A-5m		0.936	420.2	VAB
A-5n		0.874	470.1	VAB
A-5o		0.991	444.2	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-5p		1.028	458.1	VAB
A-5q		0.953	502.3	VAB
A-5r		1.017	496.3	VAB
A-5s		0.944	436.3	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-5t		0.971	416.1	VAB
A-5u		Н.д.	Н.д.	-

Экспериментальная методика синтеза A-5v



Раствор **A-2b** (500 мг, 2.262 ммоль, 1.0 эквив.) в безводном ДМСО (4.0 мл)

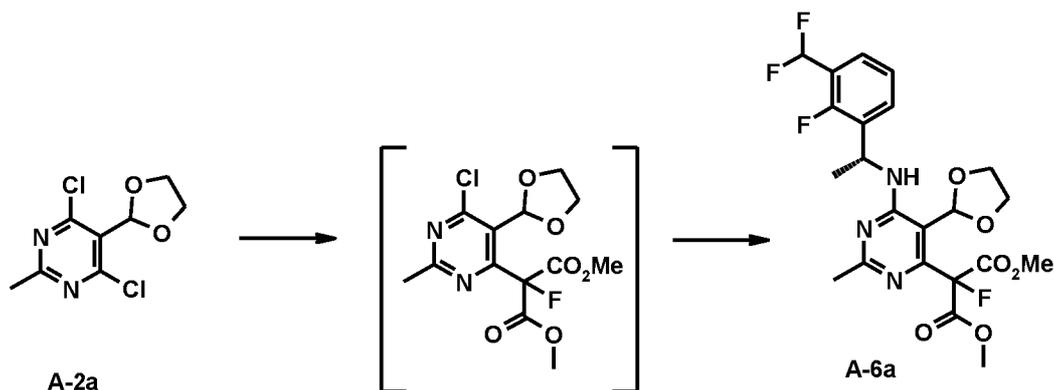
5 обрабатывают сложным диметилловым эфиром 2-фтормалоновой кислоты (281 мкл, 2.262 ммоль, 1.0 эквив.) и карбонатом натрия (360 мг, 3.393 ммоль, 1.5 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Добавляют триэтиламин (627 мкл,

10 4.524 ммоль, 2.0 эквив.) и **B-5a** (642 мг, 3.393 ммоль, 1.5 эквив.) и реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение дополнительных 16 ч. После полного превращения реакционную смесь гасят водным раствором NaHCO₃ и водный

слой экстрагируют ДХМ. Органические слои объединяют, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Дальнейшая очистка с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 15 % - 85 % ацетонитрила в воде) даёт желаемый продукт **A-5v** (Метод ВЭЖХ: VAV, $t_{\text{удерж.}} = 0.945$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.3$).

Синтез промежуточных соединений А-6

Экспериментальная методика синтеза А-6а



A-2a (50 мг, 0.213 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в ДМСО (0.5 мл) и обрабатывают сложным диметилловым эфиром 2-фтормалоновой кислоты (27 мкл, 0.221 ммоль, 1.0 эквив.) и карбонатом калия (58.8 мг, 0.425 ммоль, 2.0 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивают при 100 °С в течение 5 мин до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Добавляют триэтиламин (89 мкл, 0.639 ммоль, 3.0 эквив.) и **B-5a** (60.2 мг, 0.318 ммоль, 1.5 эквив.) и реакцию перемешивают при 60 °С в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 75 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **A-6a**.

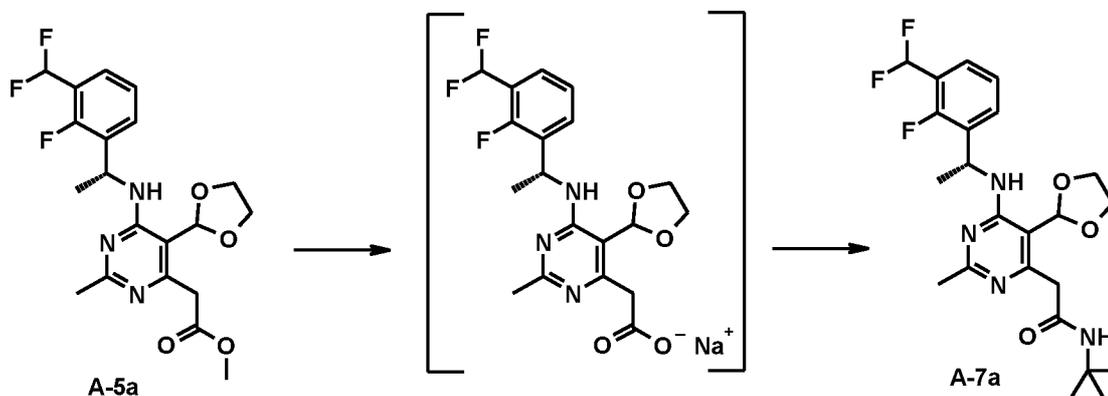
Следующие промежуточные соединения **A-6** (таблица 5) получают аналогичным способом, исходя из разных пиримидинов **A-5**. Сырой продукт **A-6** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 5:

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	Метод ВЭЖХ
A-6a		1.109	530.2	VAB
A-6b		1.087	572.2	VAB

Синтез промежуточных соединений A-7

Экспериментальная методика синтеза A-7a



5

A-5a (200.0 мг, 0.470 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в ДМСО (2 мл) и АСN (1 мл). Добавляют водный раствор гидроксида натрия (20 %, 313 мкл, 1.881 ммоль, 4 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин до тех пор, пока не наблюдается полное превращение исходного вещества. Добавляют триэтиламин (130 мкл, 0.933 ммоль, 2.0 эквив.), гидрохлорид 1-метил-циклопропиламина (62.8 мг, 0.583 ммоль, 1.3 эквив.) и НАТУ (266.3 мг, 0.700 ммоль, 1.5 эквив.), и полученную в результате смесь

10

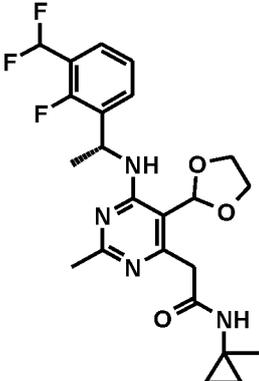
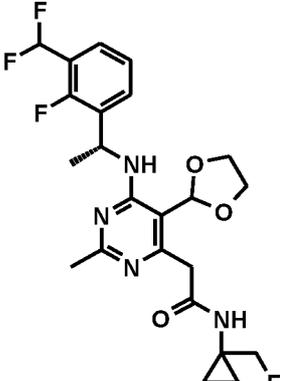
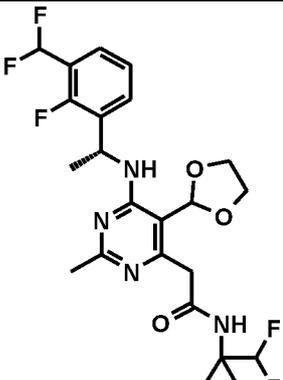
перемешивают в течение 20 мин до тех пор, пока не наблюдается полное превращение. Добавляют воду и смесь разбавляют ДХМ. Водный слой экстрагируют ДХМ, органические слои объединяют и сушат сульфатом магния. Полученный в результате сырой продукт **A-7a** можно использовать без

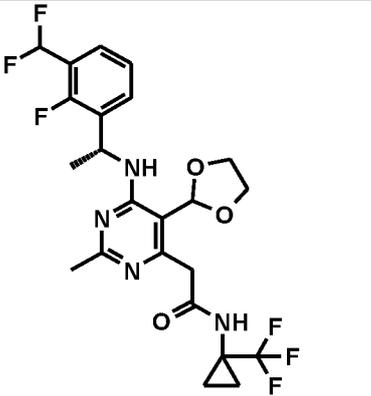
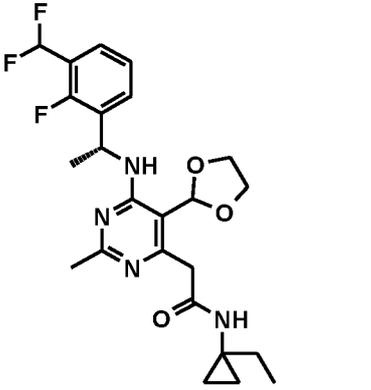
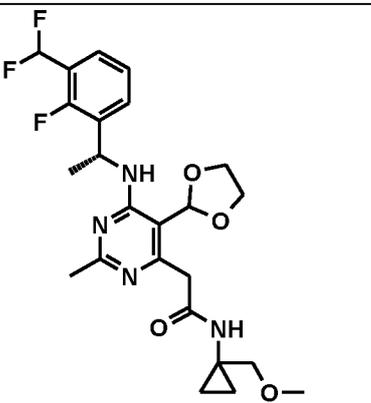
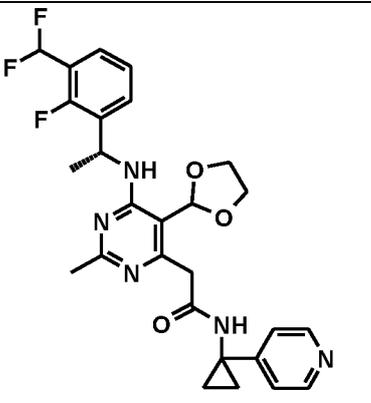
5 дополнительной очистки на следующей стадии.

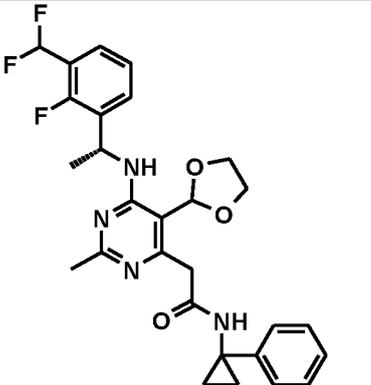
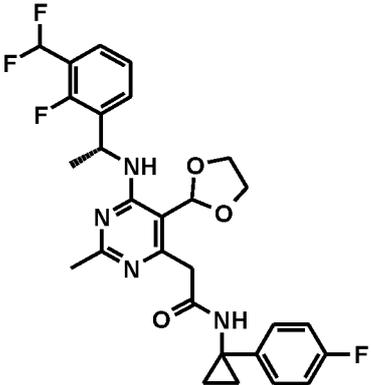
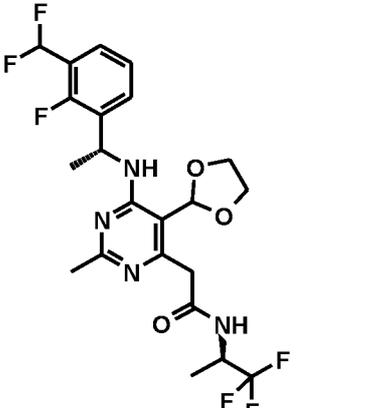
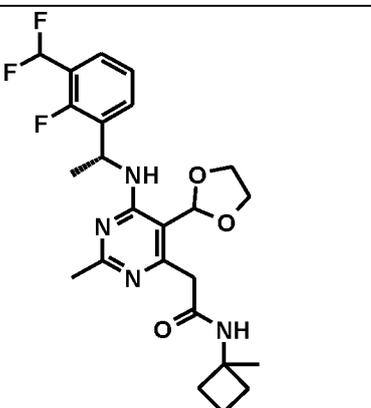
Следующие промежуточные соединения **A-7** (таблица 6) получают аналогичным способом, исходя из разных пиримидинов **A-5** и сочетая с различными аминами **C-1** или их соответствующими солями. Сырой продукт **A-7** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

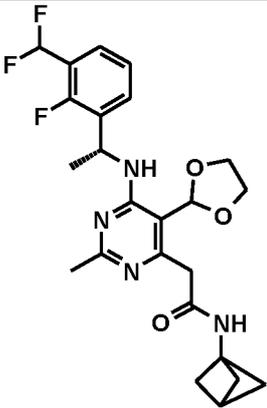
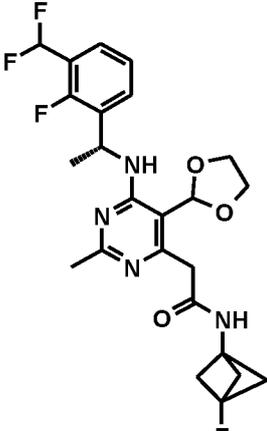
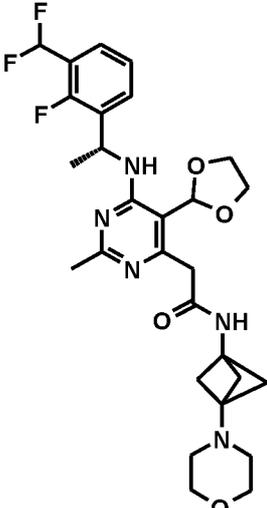
10

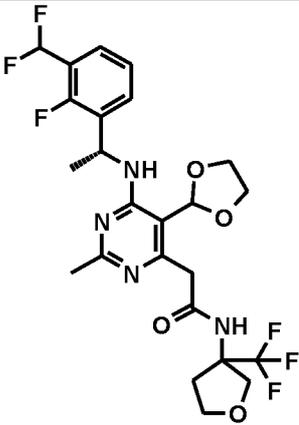
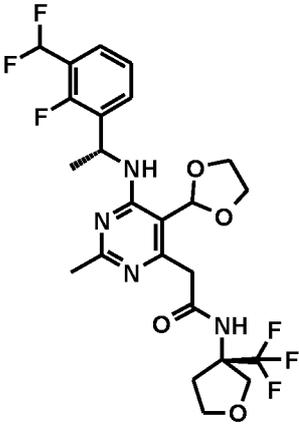
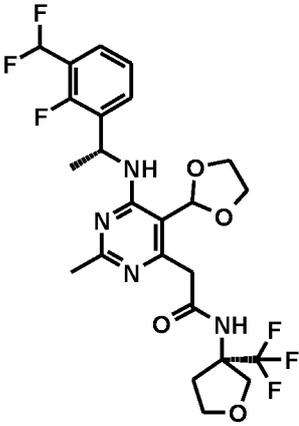
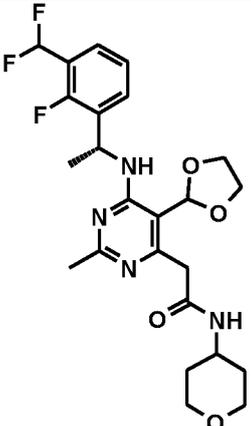
Таблица 6:

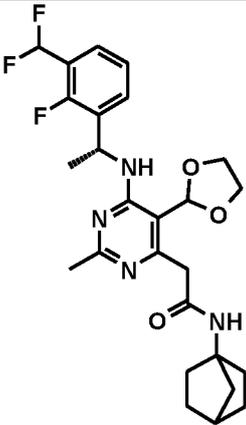
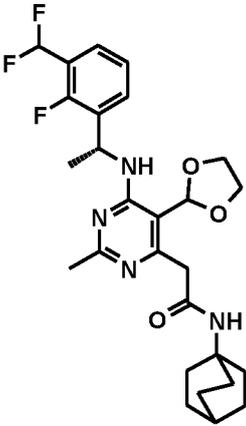
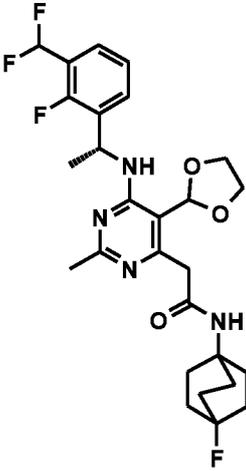
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7a		0.957	465.2	VAB
A-7b		0.903	483.2	VAB
A-7c		0.968	501.2	VAB

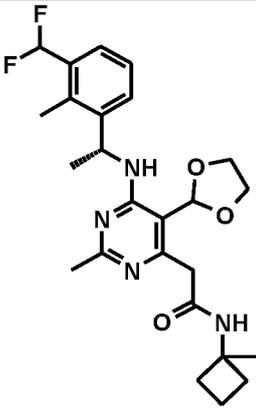
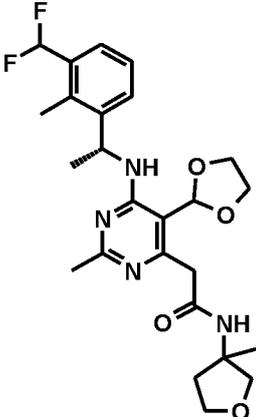
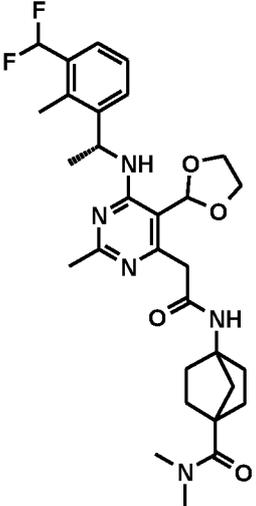
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7d		0.983	519.2	VAB
A-7e		0.992	479.3	VAB
A-7f		0.911	495.2	VAB
A-7g		0.896	528.2	VAB

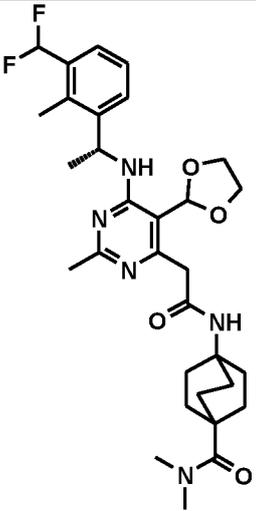
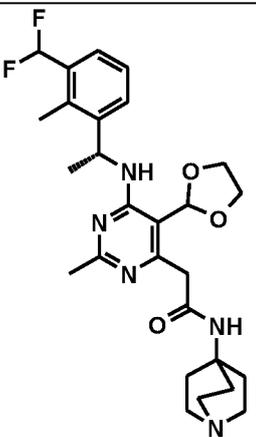
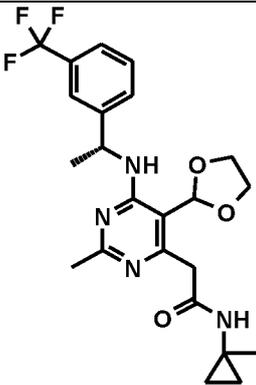
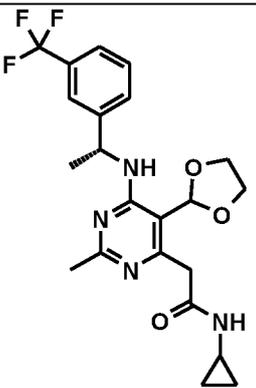
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7h		1.011	527.2	VAB
A-7i		1.022	545.3	VAB
A-7j		1.002	507.2	VAB
A-7k		1.004	479.1	VAB

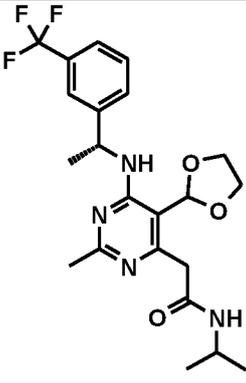
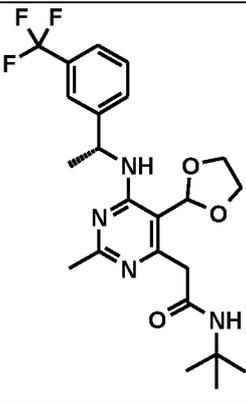
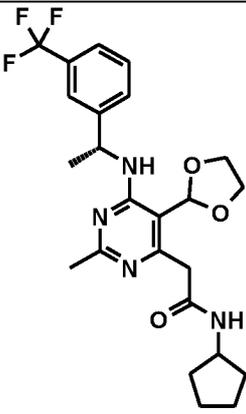
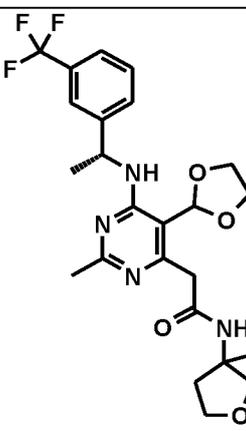
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7о		0.991	477.2	VAB
А-7р		0.988	495.2	VAB
А-7q		0.907	562.3	VAB

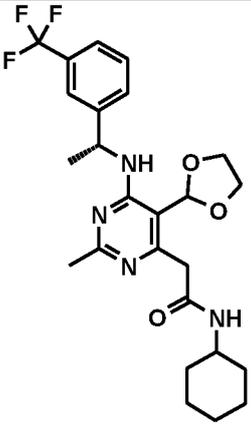
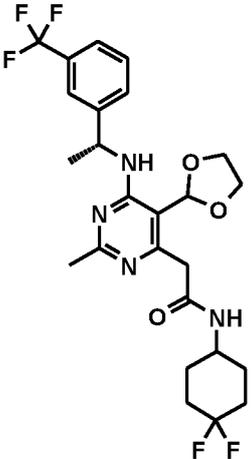
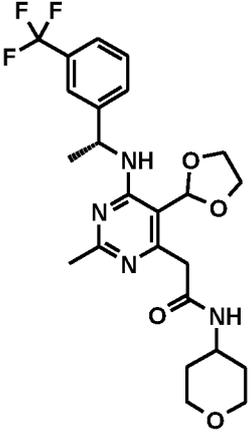
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7r		0.978	549.2	VAB
A-7s		0.978	549.2	VAB
A-7t		0.978	549.2	VAB
A-7u		0.942	495.2	VAB

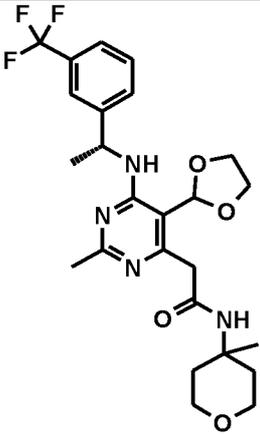
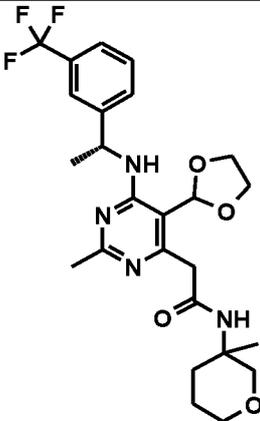
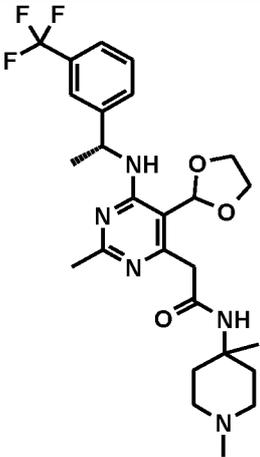
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7v		1.059	505.3	VAB
А-7w		1.080	519.2	VAB
А-7x		1.024	537.3	VAB

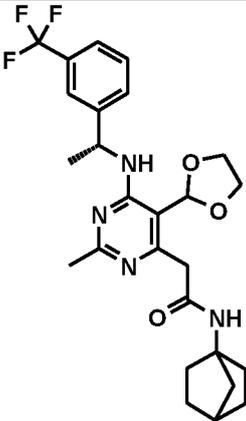
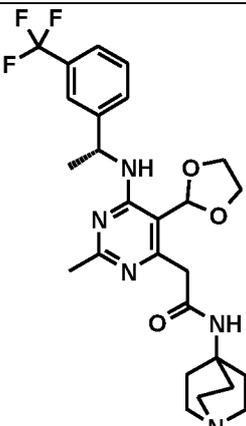
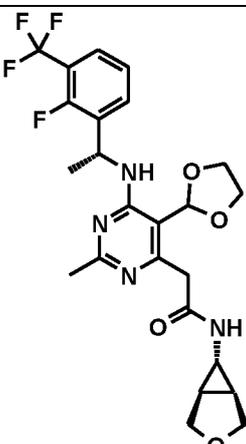
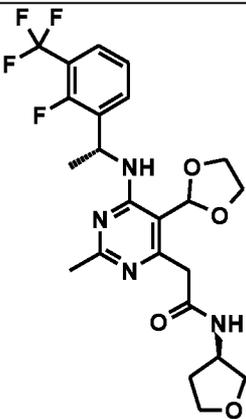
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7ас		1.013	475.4	VAB
А-7ад		0.936	491.1	VAB
А-7ае		0.950	572.3	VAB

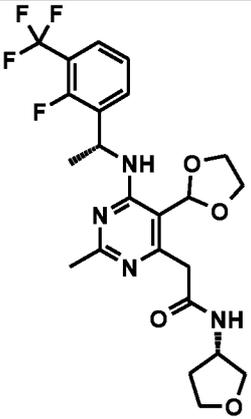
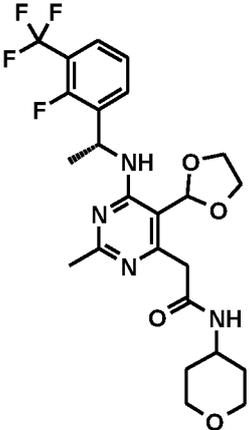
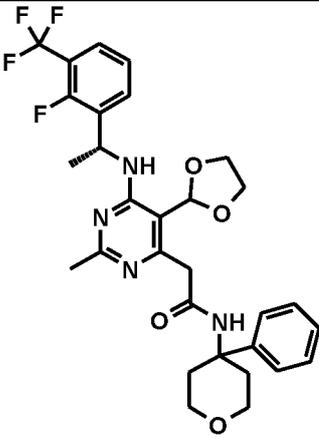
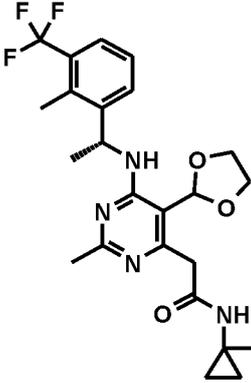
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7af		0.962	586.3	VAB
A-7ag		0.906	516.2	VAB
A-7ah		0.988	465.2	VAB
A-7ai		0.864	451.3	VAB

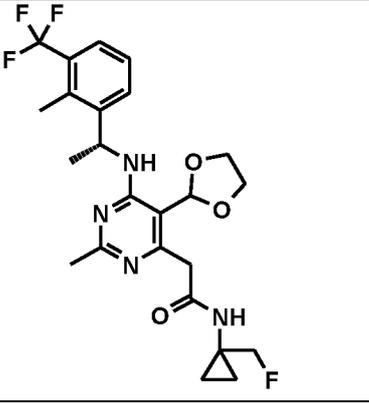
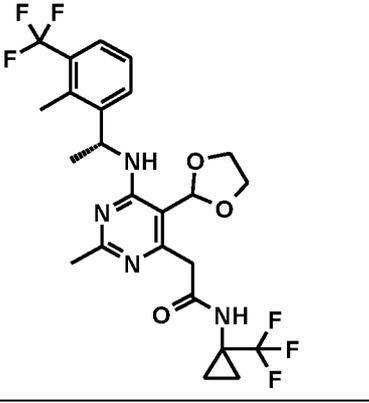
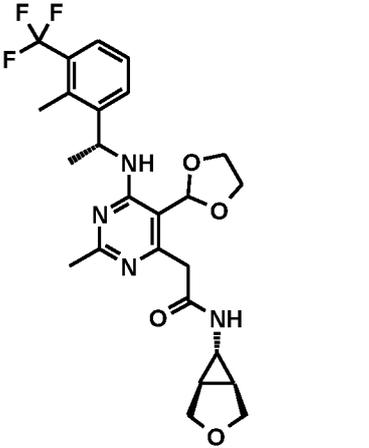
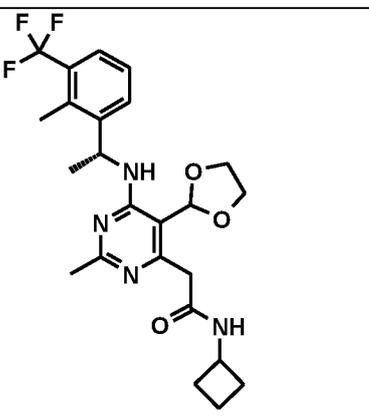
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7aj		1.171	453.2	VAB
A-7ak		1.059	467.3	VAB
A-7al		1.061	479.1	VAB
A-7am		1.036	495.0	VAB

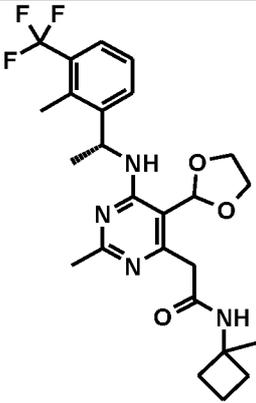
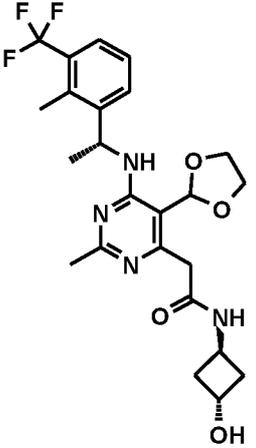
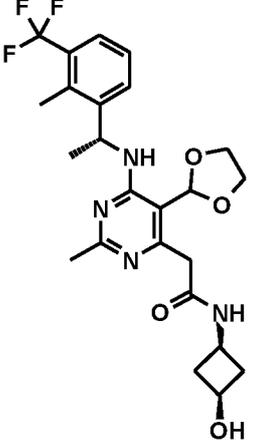
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7ап		1.098	493.3	VAB
А-7ао		1.051	529.3	VAB
А-7ар		0.996	495.2	VAB

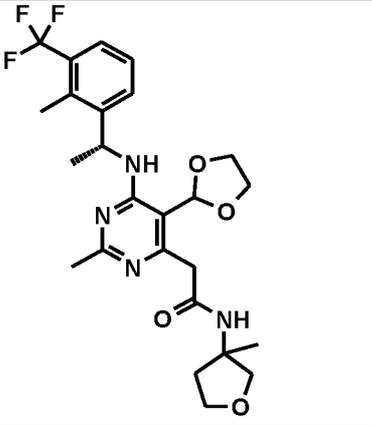
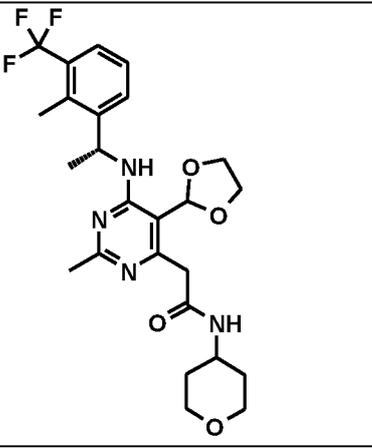
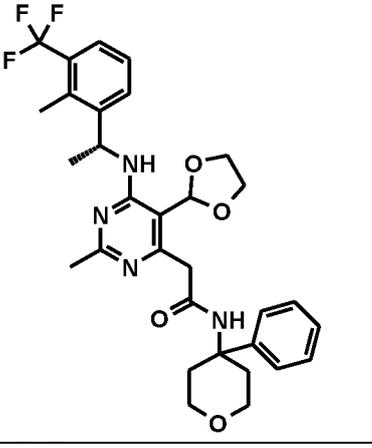
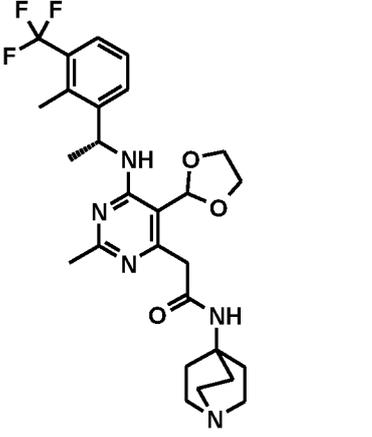
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7а _q		1.334	509.1	VAB
А-7а _r		1.309	509.1	VAB
А-7а _s		0.966	522.2	VAB

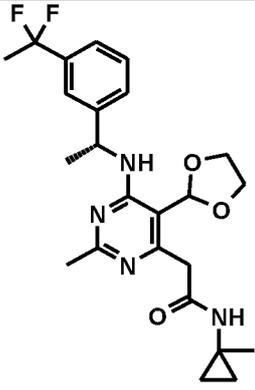
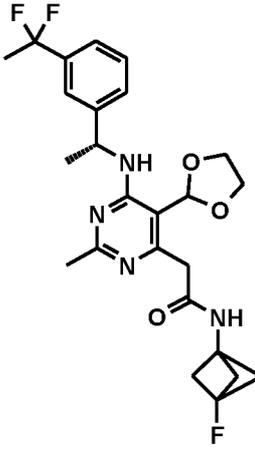
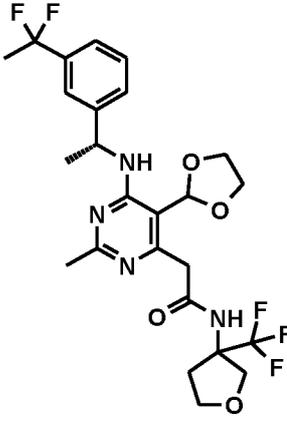
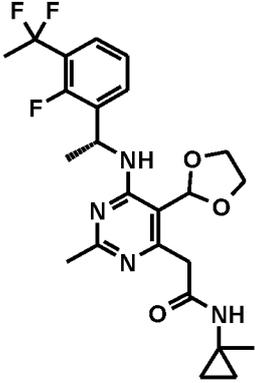
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7at		1.154	505.1	VAB
A-7au		0.935	520.3	VAB
A-7av		1.003	493.3	VAB
A-7aw		1.023	499.3	VAB

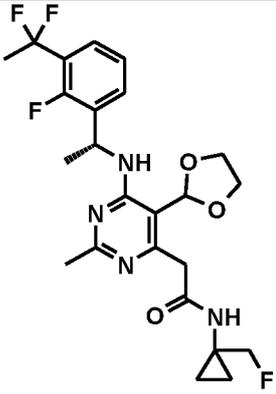
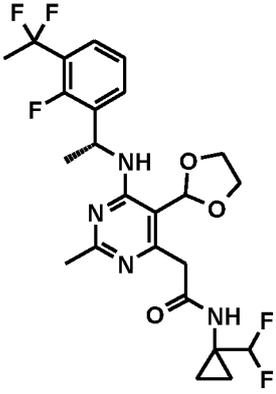
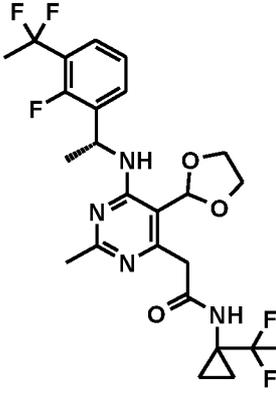
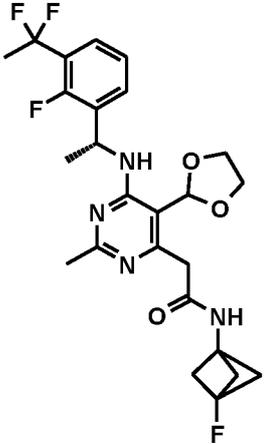
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7ах		1.090	499.3	VAB
А-7ау		1.062	513.2	VAB
А-7аз		1.190	589.3	VAB
А-7ба		1.026	479.1	VAB

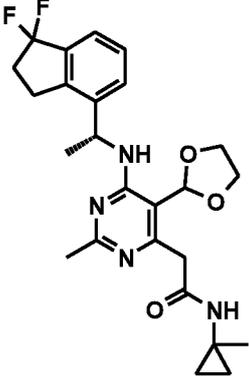
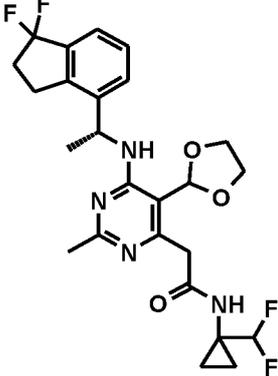
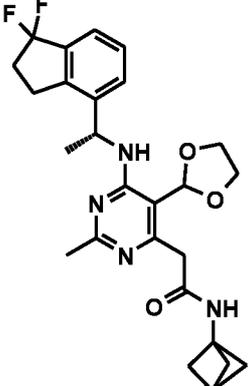
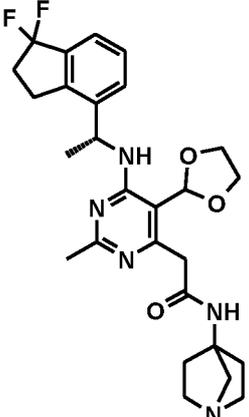
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7bb		1.010	497.3	VAB
A-7bc		1.053	533.3	VAB
A-7bd		1.157	507.4	VAB
A-7be		1.044	479.3	VAB

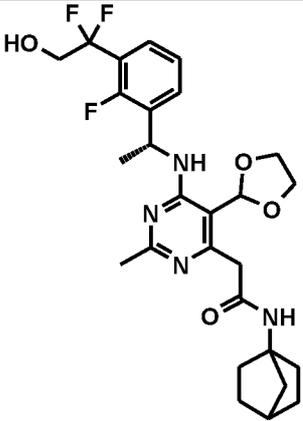
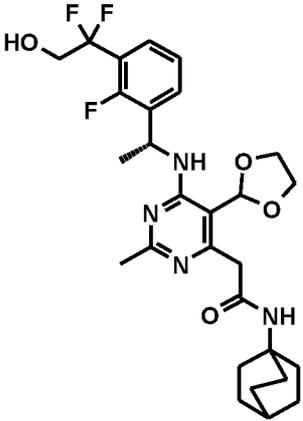
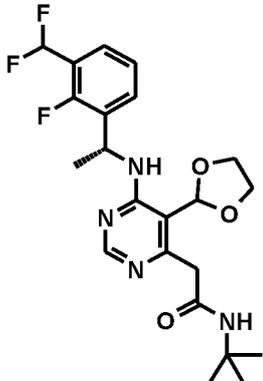
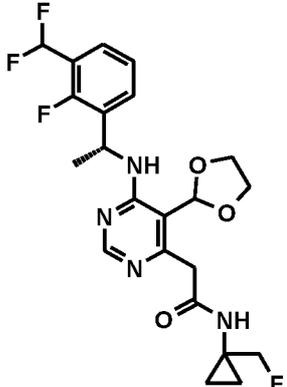
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7bf		1.069	493.3	VAB
A-7bg		0.919	495.2	VAB
A-7bh		0.932	495.2	VAB

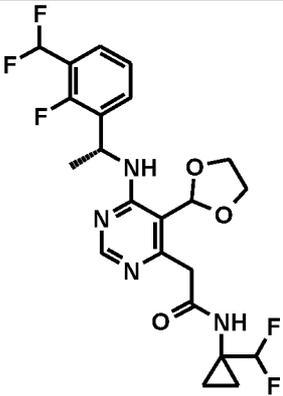
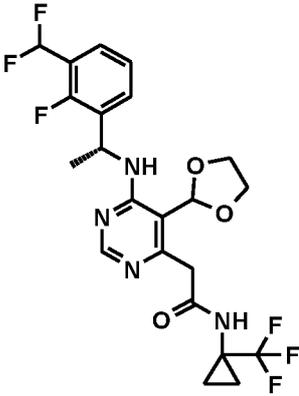
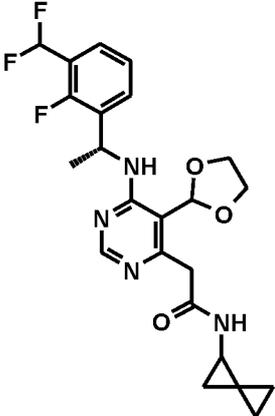
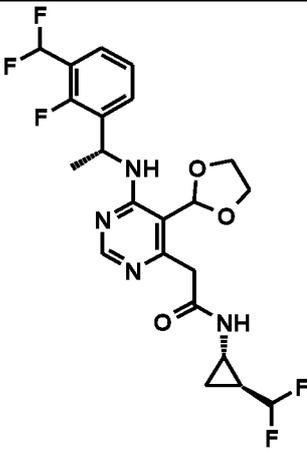
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7bl		1.001	509.1	VAB
A-7bm		1.198	509.3	VAB
A-7bn		1.127	585.3	VAB
A-7bo		0.978	534.2	VAB

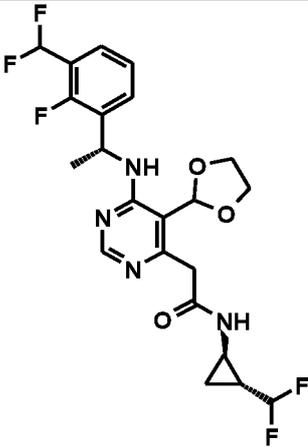
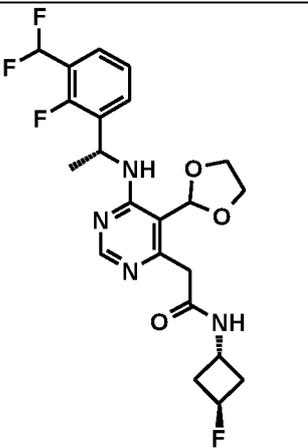
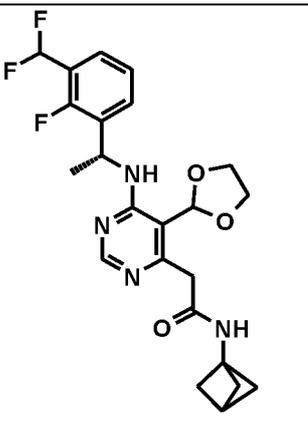
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7bp		0.954	461.3	VAB
A-7bq		0.995	491.3	VAB
A-7br		0.986	545.3	VAB
A-7bs		0.974	479.1	VAB

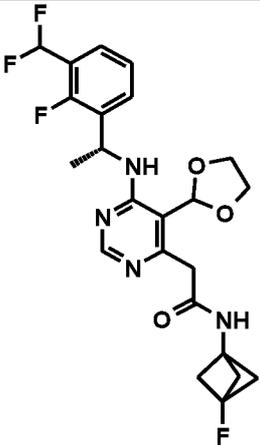
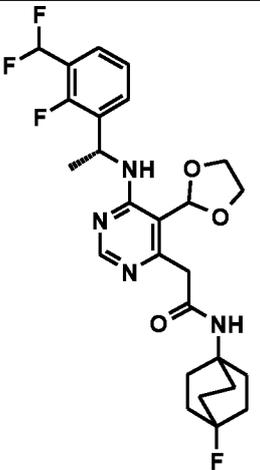
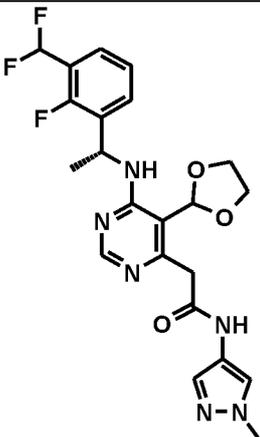
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7bt		0.964	497.3	VAB
A-7bu		0.982	515.2	VAB
A-7bv		1.014	533.2	VAB
A-7bw		1.003	509.1	VAB

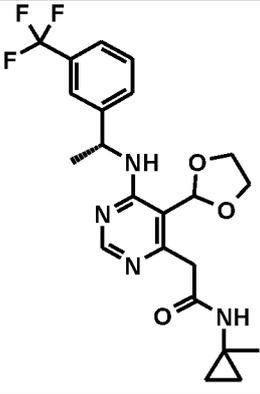
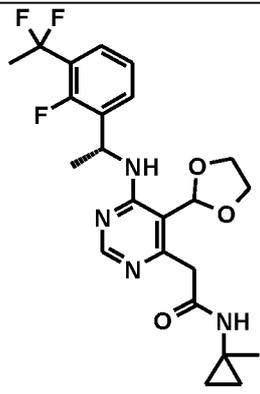
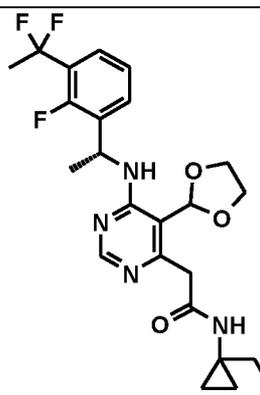
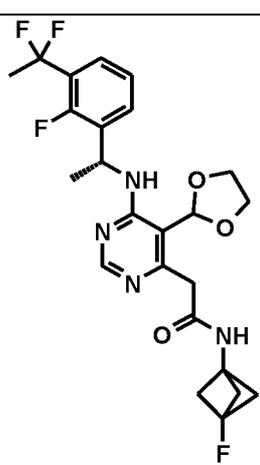
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7bx		0.964	473.3	VAB
A-7by		0.990	509.3	VAB
A-7bz		1.007	485.3	VAB
A-7ca		0.904	514.3	VAB

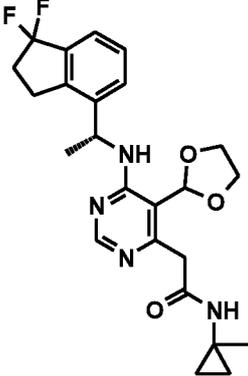
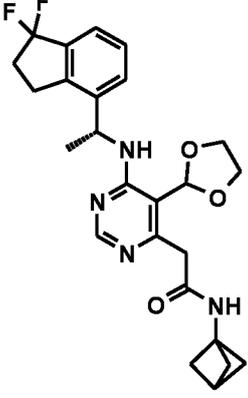
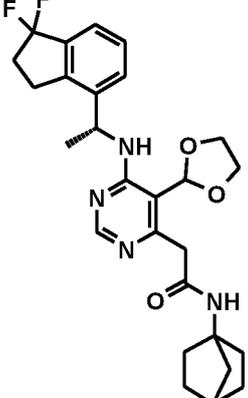
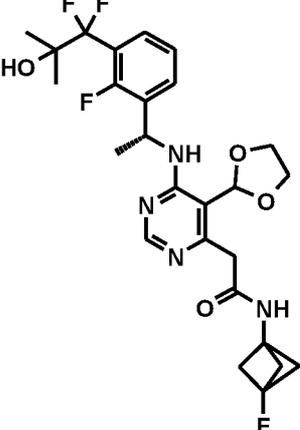
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7cb		0.973	535.3	VAB
A-7cc		0.991	549.2	VAB
A-7cd		0.906	451.3	VAB
A-7ce		0.896	469.3	VAB

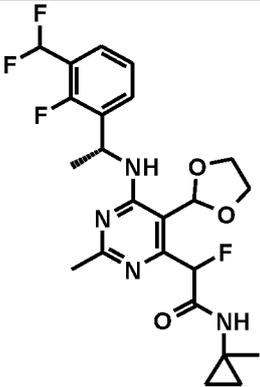
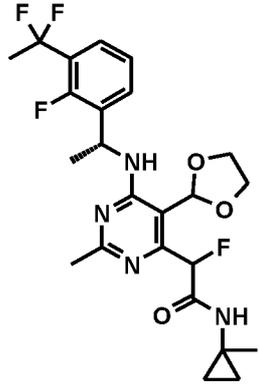
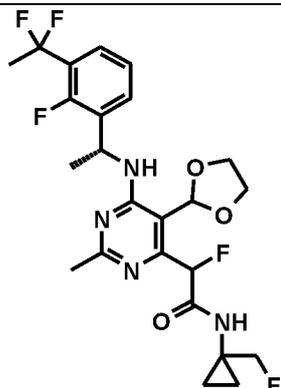
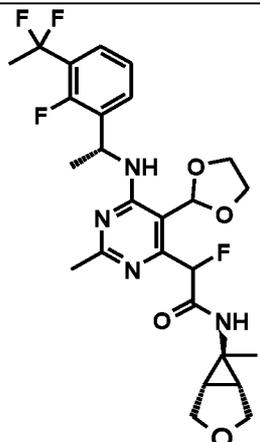
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7cf		0.909	487.3	VAB
A-7cg		0.952	505.3	VAB
A-7ch		0.936	463.3	VAB
A-7ci		0.906	487	VAB

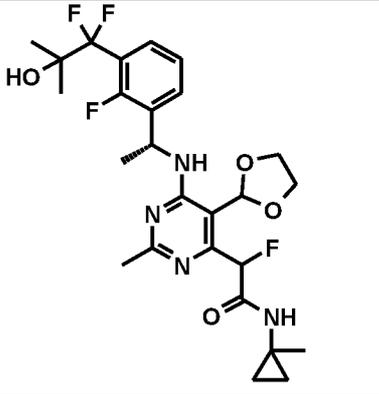
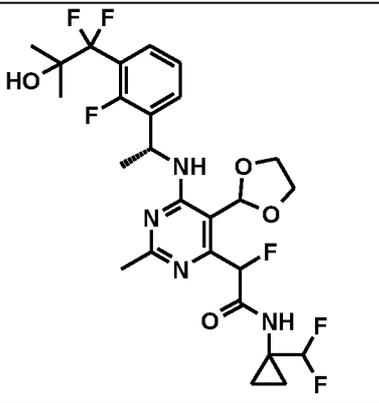
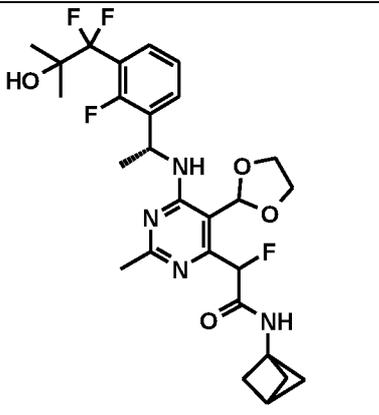
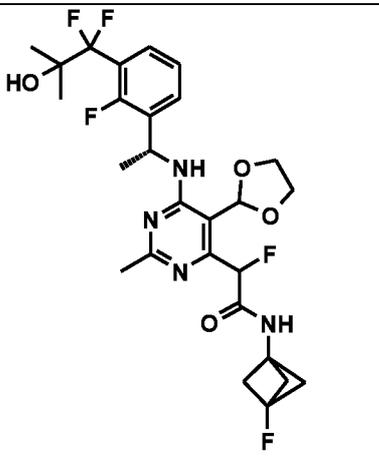
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7сj		0.906	487	VAB
А-7сk		0.889	469.3	VAB
А-7cl		0.956	463.3	VAB

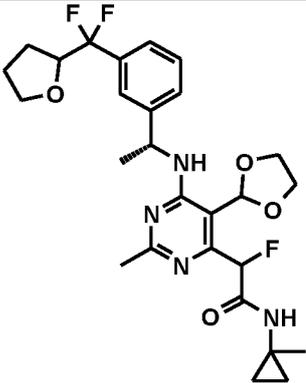
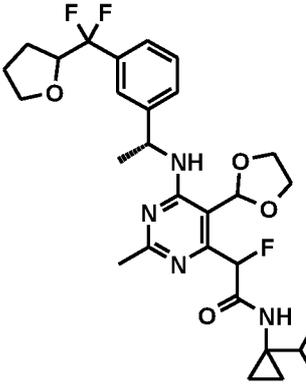
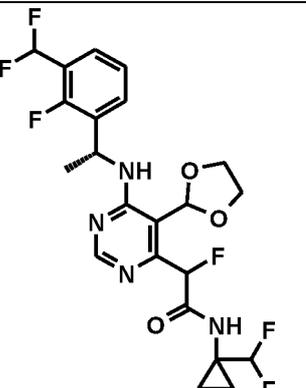
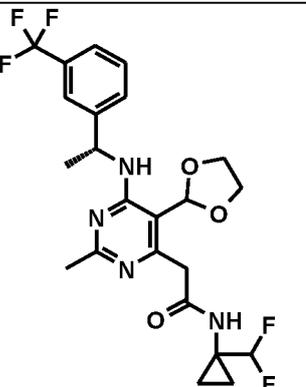
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
А-7сн		0.940	481.1	VAB
А-7сн		0.990	523.3	VAB
А-7сo		0.845	477.2	VAB

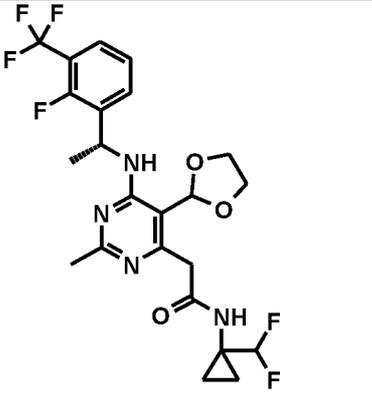
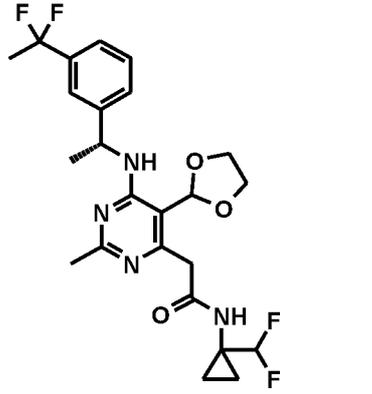
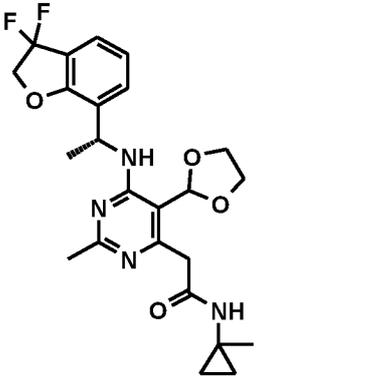
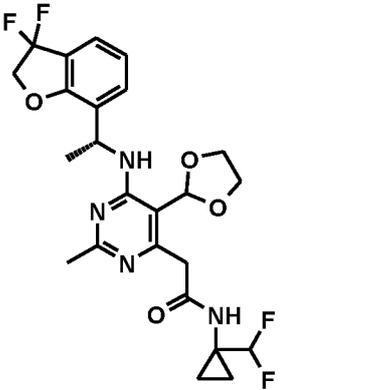
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7cp		0.937	451	VAB
A-7cq		0.938	465	VAB
A-7cr		0.917	483.2	VAB
A-7cs		0.978	495	VAB

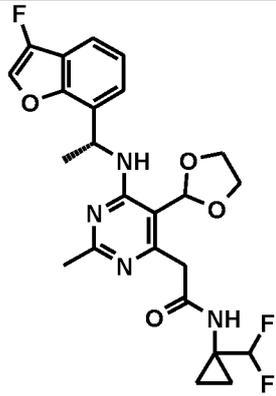
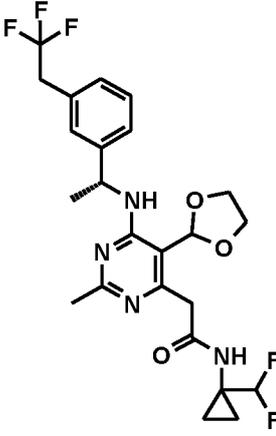
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7ct		0.925	459.2	VAB
A-7cu		0.967	471.2	VAB
A-7cv		1.022	499.3	VAB
A-7cw		0.915	539.3	VAB

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7cx		0.976	483.2	VAB
A-7cy		1.011	497.3	VAB
A-7cz		1.008	515.3	VAB
A-7da		0.980	539.3	VAB

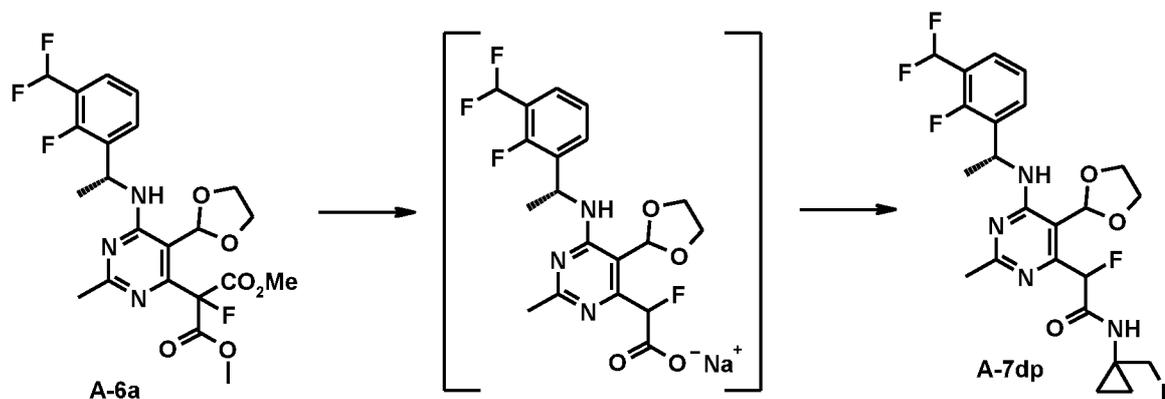
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7db		0.949	541.3	VAB
A-7dc		0.961	577.3	VAB
A-7dd		0.973	553.3	VAB
A-7de		0.969	571.3	VAB

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7df		1.016	553.3	VAB
A-7dg		1.033	589.3	VAB
A-7dh		0.953	505.3	VAB
A-7di		1.032	501.2	VAB

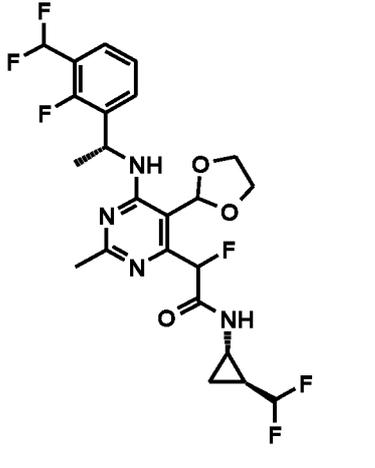
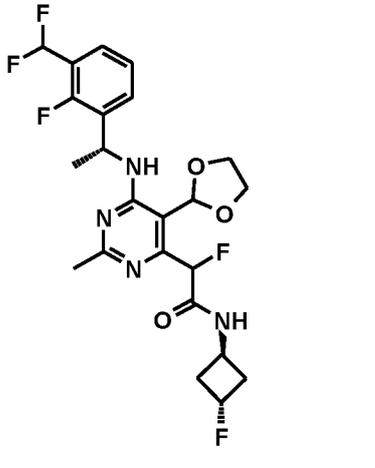
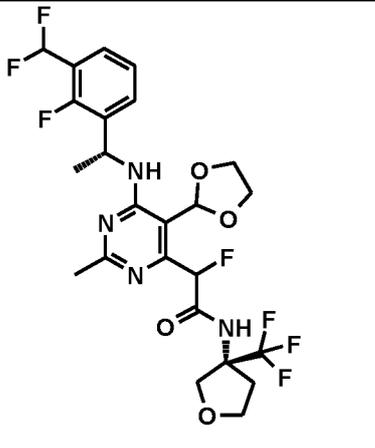
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7dj		1.018	519.2	VAB
A-7dk		0.970	497.3	VAB
A-7dl		0.935	475.3	VAB
A-7dm		0.962	511.1	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
A-7dn		0.973	491.1	VAB
A-7do		Н.д.	Н.д.	-

Экспериментальная методика синтеза **A-7dp**

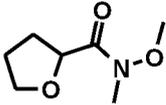
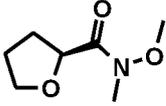
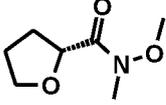


- 5 **A-6a** (16.0 мг, 0.032 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в ДМСО (1.5 мл).
 Добавляют водный раствор гидроксида натрия (20 %, 16 мкл, 0.096 ммоль,
 3.0 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин до
 тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества.
 Добавляют триэтиламин (8.5 мкл, 0.061 ммоль, 2.0 эквив.), гидрохлорид 1-
 10 фторметил-циклопропиламина (4.8 мг, 0.038 ммоль, 1.3 эквив.) и HATU (17.3 мг,

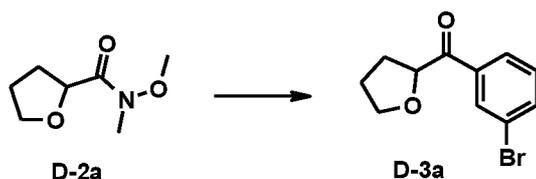
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
A-7dr		0.977	519.2	VAB
A-7ds		0.979	501.4	VAB
A-7dt		1.001	567.2	VAB

Следующие промежуточные соединения **D-2** (таблица 8) получают аналогичным способом, исходя из разных кислот **D-1**. Сырой продукт **D-2** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 8:

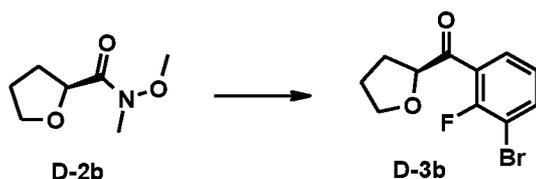
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
D-2a		1.034	160	GVK_LCMS_18
D-2b		1.045	160	GVK_LCMS_18
D-2c		1.059	160	GVK_LCMS_18

5

Экспериментальная методика синтеза **D-3a**

К перемешиваемому раствору **D-2a** (150 мг, 0.942 ммоль, 1.0 эквив.) в ТГФ (5 мл) медленно добавляют бромид 3-бромфенилмагния (0.5н., 2.26 мл, 1.130 ммоль, 1.2 экв.) при -15 °С. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 3 ч. После полного превращения исходного вещества, добавляют воду. водный слой экстрагируют EtOAc, органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюент: 10 % этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта **D-3a**.

15

Экспериментальная методика синтеза **D-3b**

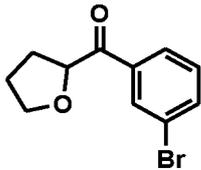
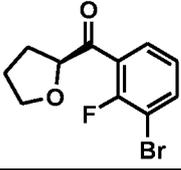
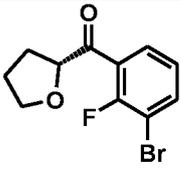
Перемешиваемый раствор 1,3-дибром-2-фтор-бензола (15.95 г, 62.82 ммоль, 1.0 эквив.) в безводном ТГФ (100 мл) охлаждают до -78 °С. По каплям

20

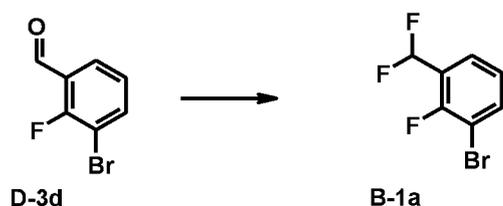
добавляют н-бутиллитий (1.6 н., 47.1 мл, 75.36 ммоль, 1.2 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин при -78 °С. Медленно добавляют **D-2b** (10.00 г, 62.82 ммоль, 1.0 эквив.), растворенный в ТГФ (40 мл). После полного превращения добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный слой экстрагируют EtOAc, органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 10 % - 20 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **D-3b**.

Следующие промежуточные соединения **D-3** (таблица 9) получают аналогичным способом, исходя из разных амидов **D-2**. Сырой продукт **D-3** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 9:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
D-3a		н.д.	н.д.	-
D-3b		1.762	273	GVK_LCMS_34
D-3c		1.756	273	GVK_LCMS_34

Экспериментальная методика синтеза **B-1a**

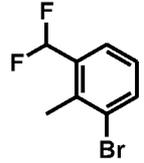
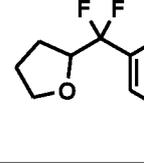
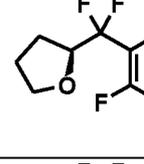
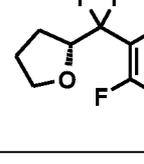


К перемешиваемому раствору **D-3d** (150 г, 738.89 ммоль, 1.0 эквив.) в ДХМ (1.5 л) медленно добавляют трифторид диэтиламиносеры (178.64 г, 1108.33 ммоль, 1.5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. После полного превращения

исходного вещества, добавляют ледяную воду. Водный слой экстрагируют EtOAc, органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт **B-1a** используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

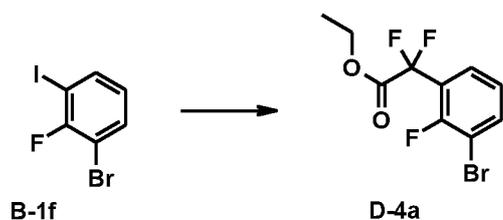
- 5 Следующие промежуточные соединения **B-1** (таблица 10) получают аналогичным способом, исходя из разных бромбензолов **D-3**. Сырой продукт **B-1** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 10:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-1a		н.д.	н.д.	-
B-1b		1.66	н.д.	GVK_LCMS_34
B-1c		1.974	278	GVK_LCMS_31
B-1d		н.д.	н.д.	-
B-1e		н.д.	н.д.	-

10

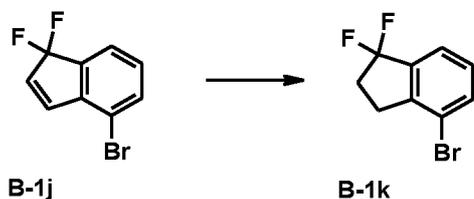
Экспериментальная методика синтеза **D-5a**



К перемешиваемому раствору этилбромдифторацетата (126.50 г, 623 ммоль, 2.5 эквив.) в ДМСО (225 мл) добавляют медный порошок (39.26 г, 623 ммоль,

хроматографии (градиентное элюирование: 0 % - 10 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **B-1j**.

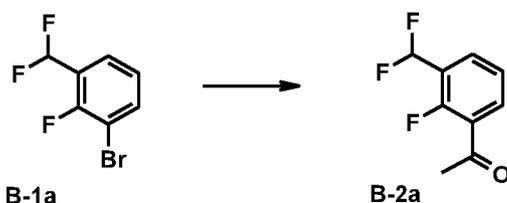
Экспериментальная методика синтеза **B-1k**



- 5 К перемешиваемому раствору **B-1j** (130.00 г, 562.68 ммоль, 1.0 эквив.) и 2-нитробензолсульфонилхлорида (124.35 г, 562.68 ммоль, 1.0 эквив.) в ацетонитриле (1.3 л) медленно добавляют K_3PO_4 (23.86 г, 112.54 ммоль, 0.2 экв.) и гидразин гидрат (56.27 г, 1125.36 ммоль, 2.0 экв.) при 0 °С. Полученную в результате смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре.
- 10 После полного превращения исходного вещества, добавляют воду и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, промывают водой и соляным раствором, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0 % - 5 % этилацетата в петролейном
- 15 эфире) с получением желаемого продукта **B-1k**.

Синтез промежуточных соединений B-2

Экспериментальная методика синтеза **B-2a**



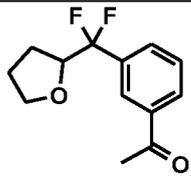
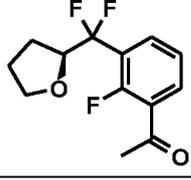
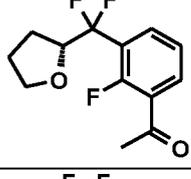
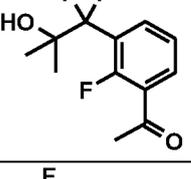
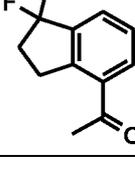
- B-1a** (125.0 г, 555.54 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в безводном 1,4-диоксане (1.2 л). Добавляют триэтиламин (140.27 мл, 1388.85 ммоль, 2.5 эквив.) и трибутил(1-этоксивинил)тин (240.66 г, 666.65 ммоль, 1.2 эквив.) и полученный в результате раствор продувают аргоном в течение 15 мин. Добавляют хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (3.90 г, 5.6 ммоль, 0.01 эквив.) и реакционную смесь нагревают до 100 °С в автоклаве в течение 16 ч. После полного
- 25 превращения исходного вещества, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают 1н. HCl и перемешивают в течение дополнительных 16 ч. Водный слой экстрагируют EtOAc, объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют при

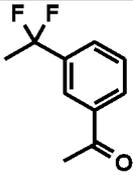
пониженном давлении. Сырой продукт **В-2а** используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

Следующие промежуточные соединения **В-2** (таблица 11) получают аналогичным способом, исходя из разных бромбензолов **В-1**. Сырой продукт **В-2** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

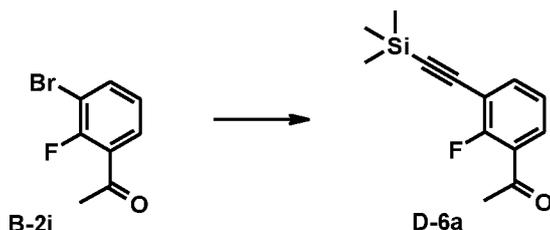
5

Таблица 11:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
В-2а		н.д.	н.д.	-
В-2b		1.665	185	GVK_LCMS_18
В-2c		2.023	241	GVK_LCMS_31
В-2d		н.д.	н.д.	-
В-2e		н.д.	н.д.	-
В-2f		1.95	247	GVK_LCMS_35
В-2g		2.04	197	GVK_LCMS_31

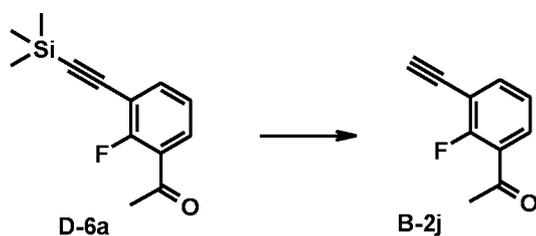
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-2h		1.699	185	GVK_LCMS_18

Экспериментальная методика синтеза D-6a



К перемешиваемому раствору **B-2i** (80.00 г, 368.60 ммоль, 1.0 эквив.) в ТГФ (800 мл) добавляют при комнатной температуре ТМС-ацетилен (54.31 г, 552.94 ммоль, 1.5 эквив.), триэтиламин (111.69 г, 1105.84 ммоль, 3.0 эквив.), CuI (4.034 г, 36.86 ммоль, 0.1 эквив.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25.88 г, 36.87 ммоль, 0.1 эквив.). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества, добавляют ледяную воду и EtOAc и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование: 0 % - 10 % этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта **D-6a**.

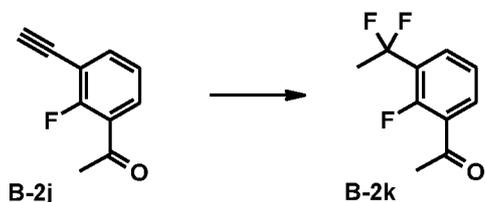
Экспериментальная методика синтеза B-2j



К перемешиваемому раствору **D-6a** (60.00 г, 256.04 ммоль, 1.0 эквив.) в ДХМ (1.2 л) и метаноле (1.2 л) добавляют при комнатной температуре карбонат калия (353.87 г, 2560.38 ммоль, 10.0 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 2 ч. После полного превращения исходного вещества, добавляют ледяную воду и водный слой экстрагируют ДХМ. Органические слои

объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование: 20 % этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта **B-2j**.

5 Экспериментальная методика синтеза **B-2k**

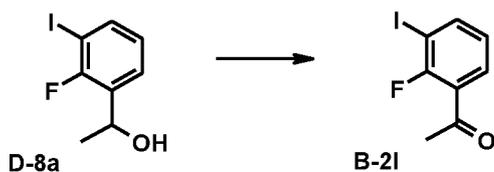


B-2j (98.00 г, 604.34 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропанол (500 мл) в тефлоновой колбе. Добавляют HF-пиридин (70 %, 250 мл, 9625 ммоль, 16 эквив.) и колбу запаивают. Полученную в результате смесь перемешивают в течение 3 д. при комнатной температуре. После полного превращения исходного вещества, добавляют ледяную воду и EtOAc и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соляным раствором, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование: 0 % - 20 % этилацетата в гексане) с получением желаемого продукта **B-2k**.

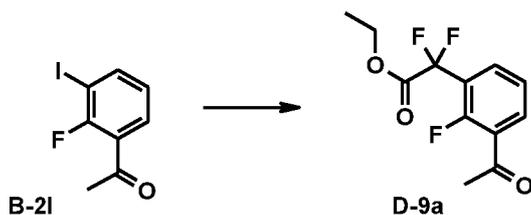
Экспериментальная методика синтеза **D-8a**



К перемешиваемому раствору **D-7a** (120.00 г, 479.98 ммоль, 1.0 эквив.) в ТГФ (1.2 л) добавляют по каплям бромид метилмагния (1 N, 720 мл, 720.00 ммоль, 1.5 экв.) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Полученную в результате смесь перемешивают в течение 3 ч при такой же температуре. После полного превращения исходного вещества, добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0 % - 10 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **D-8a**.

Экспериментальная методика синтеза В-21

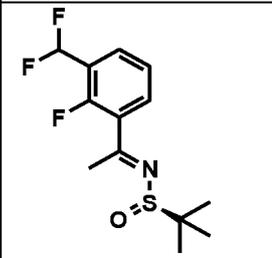
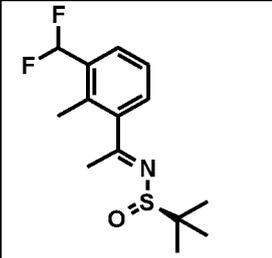
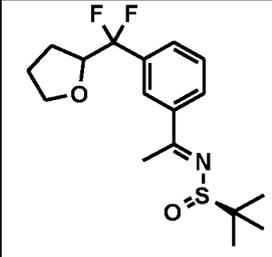
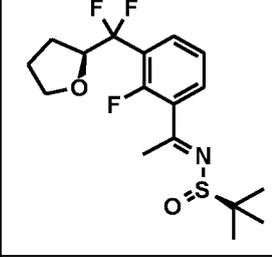
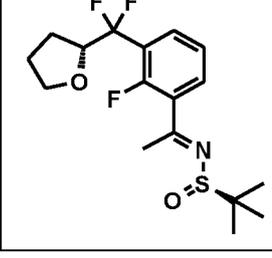
К перемешиваемому раствору **D-8a** (24.00 г, 90.21 ммоль, 1.0 эквив.) в ацетонитриле (240 мл) добавляют при комнатной температуре перрутенат тетрапропиламмония (3.166 г, 9.01 ммоль, 0.1 эквив.) и *N*-оксид 4-метилморфолина (15.83 г, 135.30 ммоль, 1.5 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 4 ч при такой же температуре. После полного превращения исходного вещества, нерастворимые вещества удаляют путем фильтрации, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0 % - 5 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **B-21**.

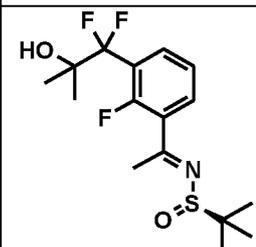
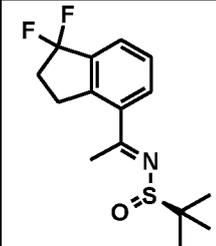
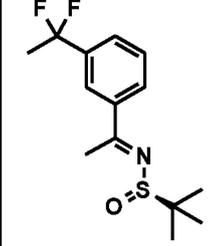
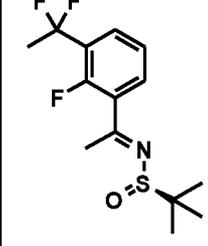
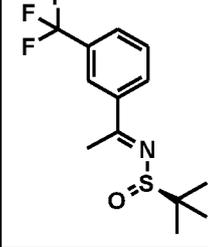
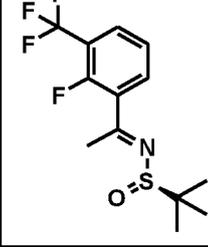
Экспериментальная методика синтеза D-9a

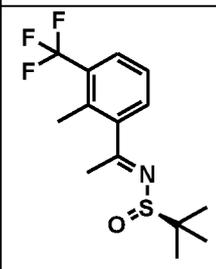
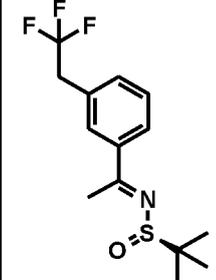
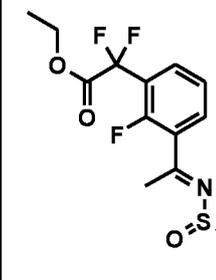
К перемешиваемому раствору **B-21** (22.00 г, 83.32 ммоль, 1.0 экв.) в ДМСО (220 мл) добавляют при комнатной температуре этилбромдифторацетат (50.74 г, 249.95 ммоль, 3.0 эквив.) и медный порошок (15.75 г, 250.00 ммоль, 3.0 экв.). Полученную в результате смесь нагревают до 80 °С и перемешивают в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества добавляют ледяную воду и диэтиловый эфир. Нерастворимые вещества удаляют путем фильтрации и водный слой экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии (градиентное элюирование: 0 % - 3 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **D-9a**.

Следующие промежуточные соединения **B-3** и **D-10** (таблица 12) получают аналогичным способом, исходя из разных ацетофенонов **B-2** и **D-9**. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 12:

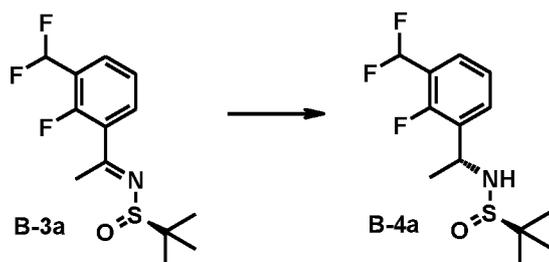
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
B-3a		Н.д.	Н.д.	-
B-3b		1.896	288	GVK_LCMS_22
B-3c		1.898	344	GVK_LCMS_18
B-3d		1.897	362	GVK_LCMS_34
B-3e		1.916	362	GVK_LCMS_34

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-3f		1.750	350	GVK_LCMS_18
B-3g		1.877	300	GVK_LCMS_18
B-3h		н.д.	н.д.	-
B-3i		н.д.	н.д.	-
B-3j		2.036	292	GVK_LCMS_22
B-3k		2.32	310	GVK_LCMS_34

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-3l		1.502	306	GVK_LCMS_21
B-3m		Н. д.	Н. д.	-
D-11a		1.926	364	GVK_LCMS_18

Синтез промежуточных соединений В-4

Экспериментальная методика синтеза В-4а



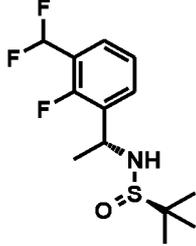
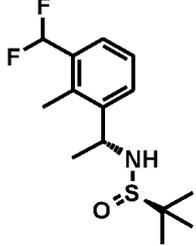
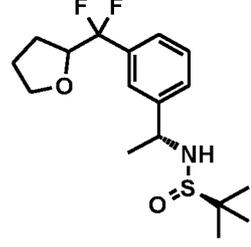
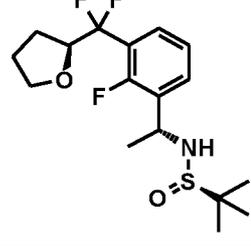
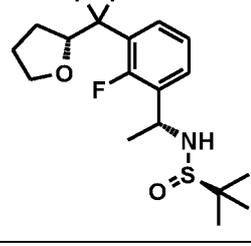
- 5 Раствор **B-3a** (170.00 г, 583.53 ммоль; 1.0 эквив.) растворяют в ТГФ (1.7 л) и охлаждают до 0 °С. Добавляют боргидрид натрия (21.59 г; 583.51 ммоль; 1.0 эквив.) и полученную в результате реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. После полного превращения исходного вещества добавляют ледяную воду и EtOAc, и водный слой экстрагируют EtOAc.
- 10 Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии

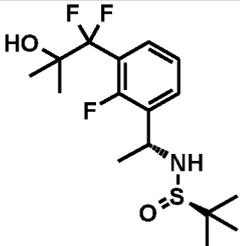
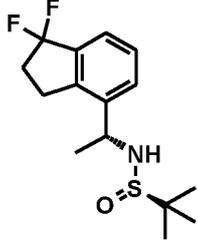
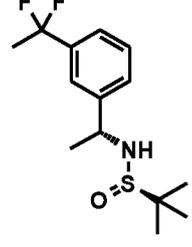
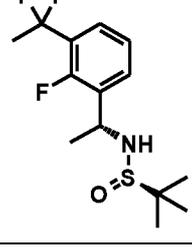
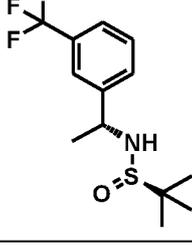
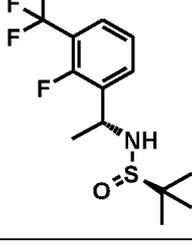
(градиентное элюирование: 33 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **B-4a**.

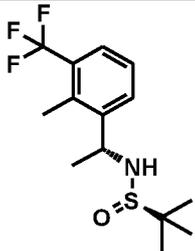
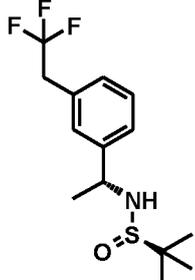
Следующие промежуточные соединения **B-4** (таблица 13) получают аналогичным способом, исходя из разных сульфинамидов **B-3**. Сырой продукт

5 **B-4** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

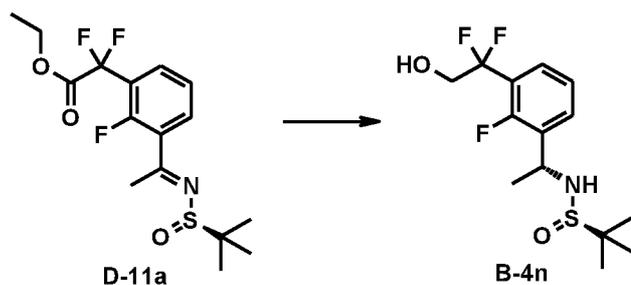
Таблица 13:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-4a		1.763	294	GVK_LCMS_18
B-4b		н.д.	н.д.	-
B-4c		1.841	346	GVK_LCMS_18
B-4d		1.854	364	GVK_LCMS_18
B-4e		1.86	364	GVK_LCMS_34

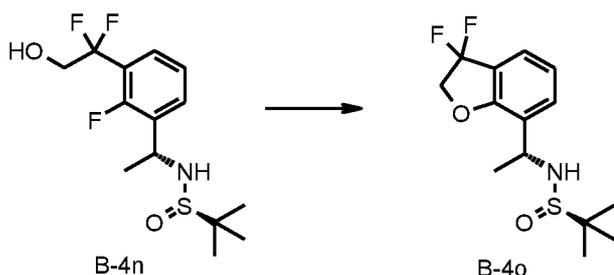
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-4f		2.1	352	GVK_LCMS_35
B-4g		1.842	302	GVK_LCMS_18
B-4h		н.д.	н.д.	-
B-4i		1.85	364	GVK_LCMS_34
B-4j		1.77	294	GVK_LCMS_34
B-4k		2.27	312	GVK_LCMS_35

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-4l		1.48	308	GVK_LCMS_21
B-4m		1.99	3.08	GVK_LCMS_41

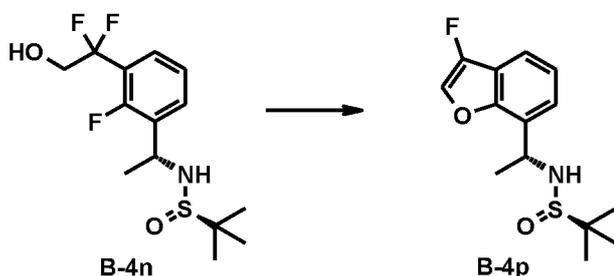
Экспериментальная методика синтеза **B-4n**



Раствор **D-11a** (26.00 г, 71.55 ммоль; 1.0 эквив.) растворяют в ТГФ (260 мл) и воде (5 мл) охлаждают до -78 °С. Добавляют боргидрид натрия (8.156 г; 214.63 ммоль; 3.0 эквив.) и полученную в результате реакцию смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 4 ч. После полного превращения исходного вещества добавляют ледяную воду и EtOAc и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью обращенно-фазовой хроматографии с получением желаемого продукта **B-4n**.

Экспериментальная методика синтеза В-4о

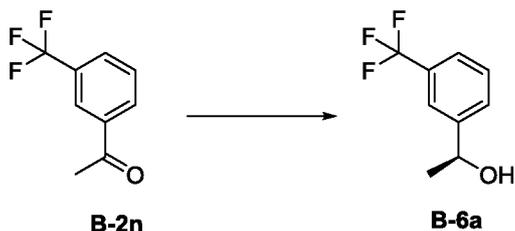
К перемешиваемому раствору **В-4n** (5.00 г, 15.46 ммоль, 1.0 эквив.) в ТГФ (50 мл) добавляют карбонат цезия (15.12 г, 46.38 ммоль, 3.0 эквив.) и 18-краун-6 (2.04 г, 7.73 ммоль, 0.5 эквив.) при КТ. Полученную в результате смесь нагревают до 80 °С в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества, добавляют воду и EtOAc и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (80 % EtOAc в гексане) и обращенно-фазовой хроматографии с получением желаемого продукта **В-4о**.

Экспериментальная методика синтеза В-4р

К перемешиваемому раствору **В-4n** (1.00 г, 3.09 ммоль, 1.0 эквив.) в ТГФ (10 мл) добавляют трет-бутоксид калия (0.52 г, 4.64 ммоль, 1.5 эквив.) и 18-краун-6 (2.04 г, 7.73 ммоль, 0.5 эквив.) при КТ. Полученную в результате смесь нагревают до 80 °С в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества, добавляют воду и EtOAc и водный слой экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ с получением желаемого продукта **В-4р**.

Синтез промежуточных соединений В-6

Экспериментальная методика синтеза В-6а

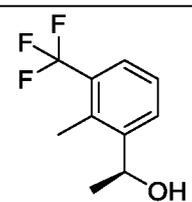


Ацетофенон **B-2n** (5.00 г, 24.3 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в толуоле (15
 5 мл) и 2-метилтетрагидрофуране (5.0 мл). Добавляют *трет*-амилат натрия
 (281 мкл, 50 % в толуоле, 1.21 ммоль, 5 моль%) и реакционную смесь продувают
 атмосферой Ar. (*R*)-RUCY-Xyl-BINAP (58.0 мг, 49.0 мкмоль, 0.2 моль%)
 добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь загружают атмосферой
 водорода (3 бар) и перемешивают при комнатной температуре в течение 19 ч до
 10 достижения полного превращения **B-2n**. реакционную смесь разбавляют EtOAc
 (50 мл) и промывают водой (1 × 50 мл), водным HCl (1 × 10 мл, 1.0 M) и водой
 (1 × 50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют
 в вакууме с получением желаемого продукта.

Следующие промежуточные соединения **B-6** (таблица 14) получают
 15 аналогичным способом, исходя из разных ацетофенонов **B-2**. Сырой продукт
 очищают с помощью хроматографии при необходимости.

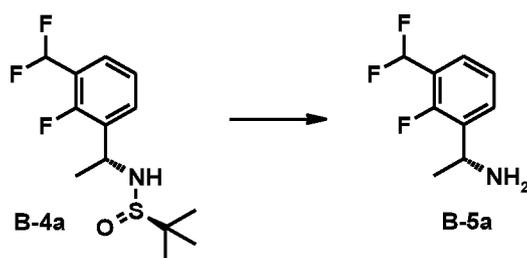
Таблица 14:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	m/z	Метод ВЭЖХ
B-6a		1.283	[M+H] ⁺ : 191.1	D_LC_SSTD
B-6b		1.254	[M] ⁺ : 204.2	D_LC_SSTD
B-6c		1.281	[M] ⁺ : 208.2	D_LC_SSTD

№	структура	t _{удерж.} [мин]	m/z	Метод ВЭЖХ
B-6d		1.095	[M-H] ⁻ : 203.1	D_LC_SSTD

Синтез промежуточных соединений В-5

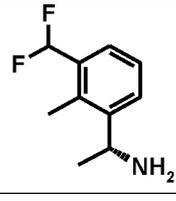
Экспериментальная методика синтеза В-5а

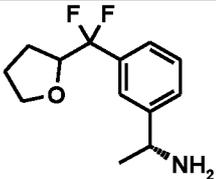
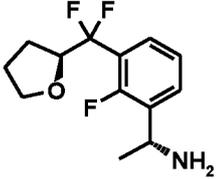
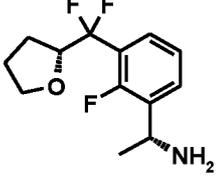
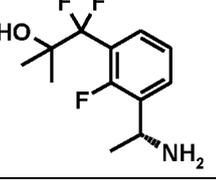
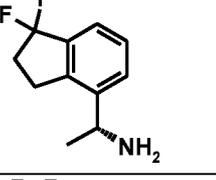
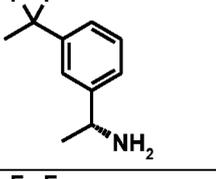
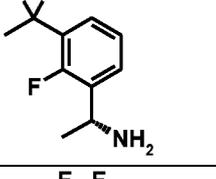
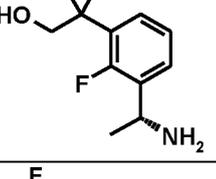
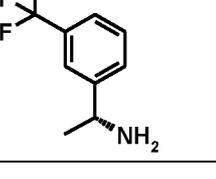


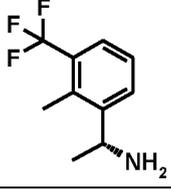
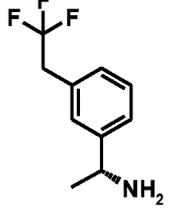
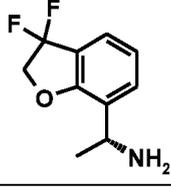
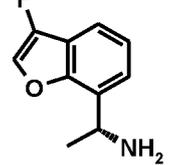
- 5 Раствор **B-4a** (13.20 г, 45.00 ммоль; 1.0 эквив.) в 1,4-диоксане (100 мл) охлаждают до 0 °С и обрабатывают 4н. HCl в 1,4-диоксане (50.00 мл, 200.00 ммоль, 4.4 эквив.). Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. После полного превращения исходного вещества, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, осадок фильтруют и промывают диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта **B-5a** в виде HCl соли.
- 10

Следующие бензиламины **B-5** (таблица 15) получают аналогичным способом, исходя из разных сульфинамидов **B-4**. Сырой продукт **B-5** очищают с помощью хроматографии при необходимости и выделяют в виде HCl соли.

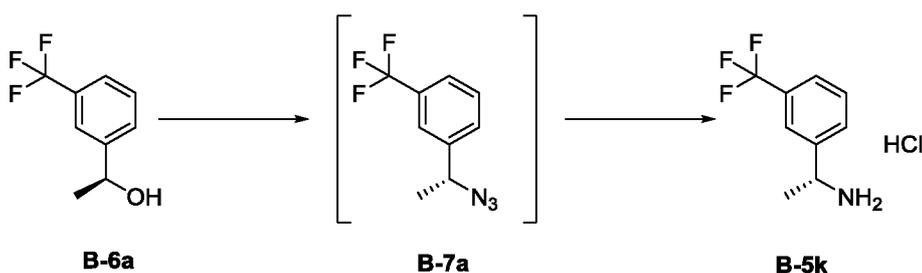
Таблица 15:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-5a		1.18	190	GVK_LCMS_34
B-5b		1.33	186	GVK_LCMS_22

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [МИН]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
B-5c		1.12	242	GVK_LCMS_31
B-5d		1.396	260	GVK_LCMS_31
B-5e		1.381	260	GVK_LCMS_31
B-5f		1.63	248	GVK_LCMS_02
B-5g		1.31	198	GVK_LCMS_31
B-5h		1.22	186	GVK_LCMS_31
B-5i		1.355	204	GVK_LCMS_31
B-5j		1.11	220	GVK_LCMS_31
B-5k		1.370	190	GVK_LCMS_31

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [МИН]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
B-5l		1.48	208	GVK_LCMS_35
B-5m		0.963	204	GVK_LCMS_21
B-5n		1.49	204	GVK_LCMS_41
B-5o		1.592	200	GVK_LCMS_19
B-5p		1.609	180	GVK_LCMS_19

Экспериментальная методика синтеза **B-5k** (альтернативная)



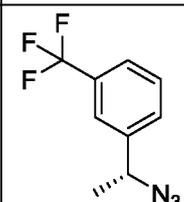
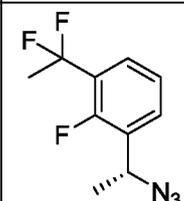
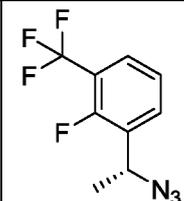
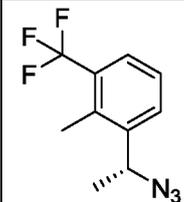
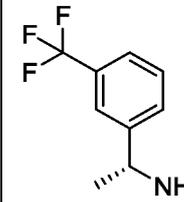
Спирт **B-6a** (2.00 г, 9.61 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в безводном толуоле (20 мл). Затем добавляют диазабициклоундецен (1.73 мл, 11.5 ммоль, 1.2 эквив.) и дифенилфосфоновый азид (2.28 мл, 10.6 ммоль, 1.1 эквив.). Реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 18 ч до достижения полного превращения **B-6a**. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и органический слой промывают водным раствором Na_2CO_3 (2×10 мл). Азид **B-**

7a, полученный таким образом, не выделяют, но непосредственно превращают на следующей стадии.

Pd/C (200 мг, 10% масс./масс., 10% Pd) добавляют к органическому слою. Реакционную смесь загружают атмосферой H₂ (10 бар) и перемешивают в течение 24 ч до достижения полного превращения **B-7a**. Реакционную смесь фильтруют и летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток растворяют в метил-*трет*-бутиловом эфире (30 мл) и обрабатывают HCl в диоксане (4.8 мл, 4 M). Белый осадок фильтруют, промывают метил-*трет*-бутиловым эфиром (20 мл) и потом сушат в вакууме с получением желаемого продукта **B-5k**. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Следующие промежуточные соединения **B-5** (таблица 16) получают аналогичным способом, исходя из разных спиртов **B-6** с помощью азидов **B-7**.

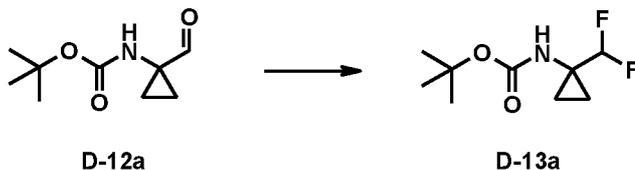
Таблица 16:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-7a		н.д.	н.д.	н.д.
B-7b		н.д.	н.д.	н.д.
B-7c		н.д.	н.д.	н.д.
B-7d		н.д.	н.д.	н.д.
B-5k		1.290	190.0	D_LC_BSTD

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
B-5i		1.294	204.0	D_LC_BSTD
B-5l		1.311	208.0	D_LC_BSTD
B-5m		0.829	204.2	D_LC_SSTD

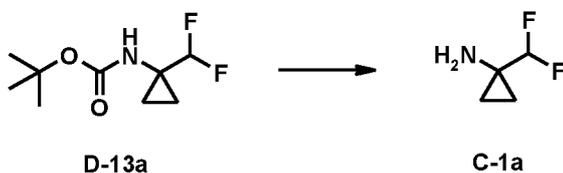
Синтез промежуточных соединений C-1

Экспериментальная методика синтеза D-13a



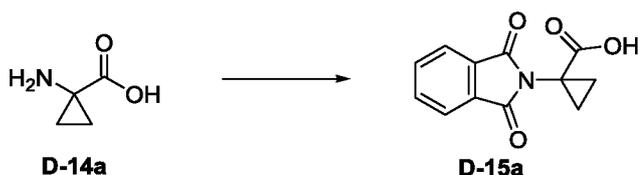
- 5 К перемешиваемому раствору **D-12a** (6.50 г, 35.093 ммоль, 1.0 эквив.) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляют трифторид диэтиламиносерной кислоты (8.48 г, 52.67 ммоль, 1.5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества, добавляют насыщенный водный раствор
- 10 NaHCO_3 . Водный слой экстрагируют ДХМ, органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: 0 % - 12 % этилацетата в петролейном эфире) с получением желаемого продукта **D-13a**.

- 15 Экспериментальная методика синтеза C-1a



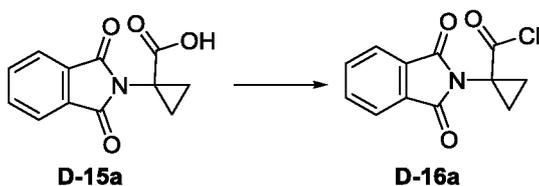
К перемешиваемому раствору **D-13a** (2.40 г, 11.582 ммоль, 1.0 эквив.) в 1,4-диоксане (5.0 мл) добавляют 4н. HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40.00 ммоль, 3.5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества
 5 реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении. *N*-Пентан добавляют к сырому продукту. Твердое вещество фильтруют и промывают *n*-пентаном с получением желаемого продукта **C-1a** в виде HCl соли.

Экспериментальная методика синтеза **D-15a**:



10 Аминокислоту **D-14a** (2.00 г, 19.7 ммоль, 1.0 эквив.) и ангидрид фталевой кислоты (2.92 г, 19.7 ммоль, 1.0 эквив.) суспендируют в уксусной кислоте (20 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником и полученный раствор перемешивают при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждаю
 15 т до 0 °С пока продукт **D-15a** кристаллизуется. Добавляют воду (20 мл) и реакцию смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Осадок фильтруют, промывают водой и потом сушат в вакууме с получением желаемого продукта. Сырой продукт потом очищают с помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.03$ мин; $[M-H]^+ = 230.0$; Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD).

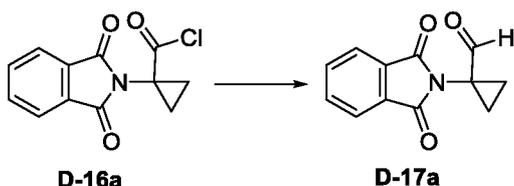
20 Экспериментальная методика синтеза **D-16a**:



Кислоту **D-15a** (2.00 г, 8.6 ммоль, 1.0 эквив.) суспендируют в толуоле (10 мл) и *N,N*-диметилформамиде (0.1 мл). Тионилхлорид (1.08 г, 9.1 ммоль, 1.05 эквив.) добавляют при комнатной температуре, затем реакцию смесь нагревают с обратным холодильником и полученный раствор перемешивают при
 25 этой температуре в течение 3 ч до достижения полного превращения **D-15a** (гасят бензиламином). Реакционную смесь охлаждаю до комнатной температуры, пока продукт **D-16a** кристаллизуется. Добавляют гептан (10 мл)

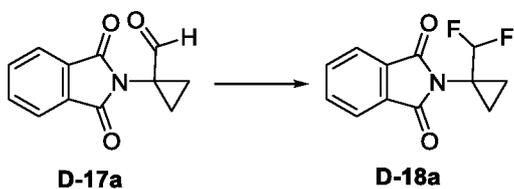
и реакционную смесь охлаждают ещё до 5 °С и перемешивают при этой температуре в течение 1 ч. Осадок фильтруют, промывают водой и далее сушат в вакууме с получением желаемого продукта. Сырой продукт потом очищают с помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.27$ мин; $[M+H]^+ = 246/247/248$; Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD в виде бензиламида после гашения бензиламином; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1.70-1.85 (m, 2 H), 2.10-2.31 (m, 2 H), 7.64-8.11 (m, 4 H).

Экспериментальная методика синтеза D-17a:



Ацилхлорид **D-16a** (2.00 г, 8.0 ммоль, 1.0 эквив.) и 10% Pd/C (сухой, 100 мг, 5% масс./масс.) суспендируют в тетрагидрофуране (12 мл) и 2,6-лутидин (1.03 г, 9.6 ммоль, 1.2 эквив.). Реакционную смесь гидролизуют при 3 бар и 30 °С. Через 20 ч добавляют дополнительный катализатор (25 мг) и гидролизацию продолжают в течение дополнительных 24 ч. Через этот период времени реакционную смесь фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток разделяют между толуолом и водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяют и промывают снова раствором NaHCO_3 и в конце - раствором лимонной кислоты. Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт дополнительно очищают с помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.26$ мин; $[M+H]^+ = 216$; Метод ВЭЖХ D_LC_BSTD).

Экспериментальная методика синтеза D-18a:

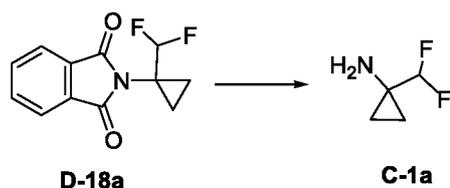


Альдегид **D-17a** (2.00 г, 9.3 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в дихлорметане (12 мл) и медленно добавляют 50 % толуольный раствор трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосерной кислоты (9.90 г, 22.3 ммоль, 2.4 эквив.) при комнатной температуре. Через два дня перемешивания реакционную смесь осторожно обрабатывают водным раствором NaHCO_3 и дополнительно дихлорметаном (15 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4) и концентрируют

при пониженном давлении. Сырой продукт **D-18a** дополнительно очищают с помощью хроматографии или кристаллизации при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.24$ мин; $[M+H]^+ = 238$; Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD).

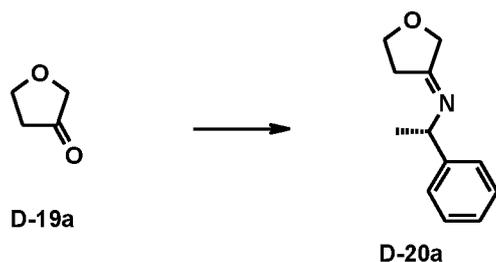
(Потенциальные альтернативные фторирующие агенты для использования в течение превращения **D-17a** представляет собой, например, тетрафторборат (диэтиламино)дифторсульфония и тетрафторид серы.

Экспериментальная методика синтеза C-1a:

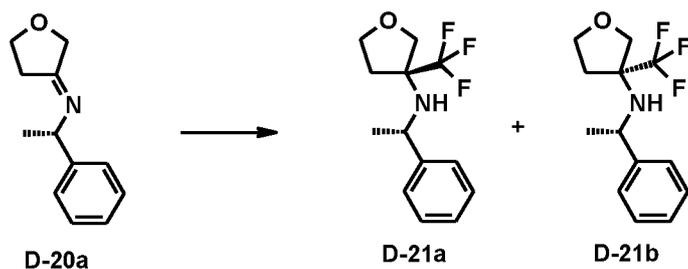


Имид **D-18a** (15.0 г, 63.2 ммоль, 1.0 эквив.) суспендируют в N-(2-гидроксиэтил)этилендиамина (45 мл) и смесь нагревают до 80 °С. Через 2 ч при этой температуре реакционную смесь охлаждают до 40 °С и добавляют метанол (30 мл). Смесь нагревают снова до 80 °С и продукт **C-1a** отгоняют при 60-70 °С и атмосферном давлении в виде метанольного раствора. Добавление метанола и стадию дистилляции повторяют дважды. Продукт **C-1a** можно непосредственно использовать на следующей стадии в виде метанольного раствора (^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (м.д.) = 0.44-0.81 (m, 4 H), 5.64 (t, $J = 57.1$ Гц, 1 H). Метанольные протоны при δ (м.д.) = 3.18 (d, 3H), 4.08 (q, 1H) – нет данных).

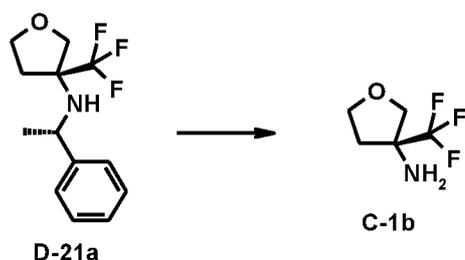
Экспериментальная методика синтеза D-20a



К перемешиваемому раствору **D-19a** (5.00 г, 58.08 ммоль, 1.0 эквив.) в ДХМ (50 мл) добавляют (*S*)-(-)-1-фенилэтиламин (6.21 г, 58.08 ммоль, 1.0 экв.) и сульфат магния (13.94 г, 116.16 ммоль, 2.0 эквив.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После полного превращения исходного вещества нерастворимые вещества удаляют путем фильтрации и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт **D-20a** используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

Экспериментальная методика синтеза D-21a и D-21b

К перемешиваемому раствору **D-20a** (8.00 г, 42.27 ммоль, 1.0 эквив.) в ацетонитриле (80 мл) и ДМФА (8 мл) добавляют гидрофторид калия (2.64 г, 33.85 ммоль, 0.8 экв.) и трифторуксусную кислоту (5.30 г, 46.49 ммоль, 1.1 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют триметил-трифторметил-силан (9.02 г, 63.43 ммоль, 1.5 эквив.) и полученную в результате смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение дополнительных 16 ч. После полного превращения исходного вещества добавляют воду и этилацетат, водный слой экстрагируют этилацетатом и объединенные органические слои промывают соляным раствором и сушат над Na₂SO₄, и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью СКЖХ с получением желаемых продуктов **D-21a** и **D-21b**.

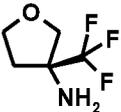
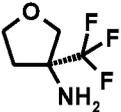
Экспериментальная методика синтеза C-1b

D-21a (2.00 г, 7.714 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в 3н. HCl в метаноле (6.00 мл, 18.00 ммоль, 2.3 эквив.) и перемешивают в течение 5 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляют при пониженном давлении и полученное твердое вещество растворяют в метаноле (20 мл). Добавляют палладий на глинозёме (10 масс.%, 200.00 мг, 0.188 ммоль, 0.025 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре. После полного превращения нерастворимые вещества удаляют путем фильтрации и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Диэтиловый эфир добавляют к сырому продукту. Твердое вещество фильтруют и

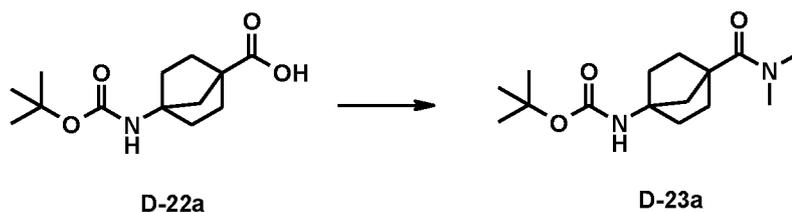
промывают диэтиловым эфиром с получением желаемого продукта **C-1b** в виде HCl соли.

Следующие амины **C-1** (таблица 17) получают аналогичным способом, исходя из разных промежуточных соединений **D-21**. Сырой продукт **C-1** очищают с помощью хроматографии при необходимости и выделяют в виде HCl соли.

Таблица 17:

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
C-1b		н. д.	н. д.	-
C-1c		н. д.	н. д.	-

Экспериментальная методика синтеза **D-23a**



10

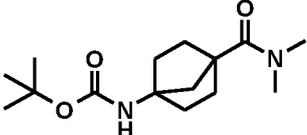
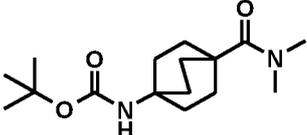
15

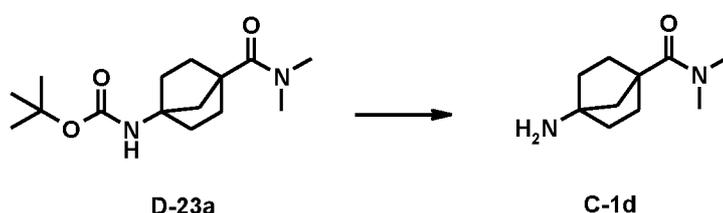
20

К перемешиваемому раствору **D-22a** (330 мг, 1.293 ммоль, 1.0 эквив.) в ТГФ (1.0 мл) добавляют триэтиламин (99 %, 544 мкл, 3.875 ммоль, 3.0 экв.) и ТВТУ (518.8 г, 1.616 ммоль, 1.3 эквив.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляют гидрохлорид диметиламина (110.7 мг, 1.358 ммоль, 1.1 эквив.). Полученную в результате смесь перемешивают в течение дополнительных 2 ч. После полного превращения исходного вещества добавляют воду и ДХМ, и водный слой экстрагируют ДХМ. Органические слои объединяют, сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт **D-23a** используют без дополнительной очистки на следующей стадии.

Следующие амиды **D-23** (таблица 18) получают аналогичным способом, исходя из разных кислот **D-22**. Сырой продукт **D-23** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 18:

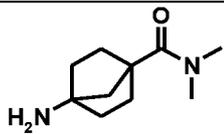
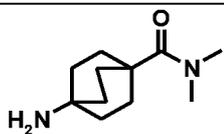
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
D-23a		0.816	283	VAB
D-23b		0.853	297	VAB

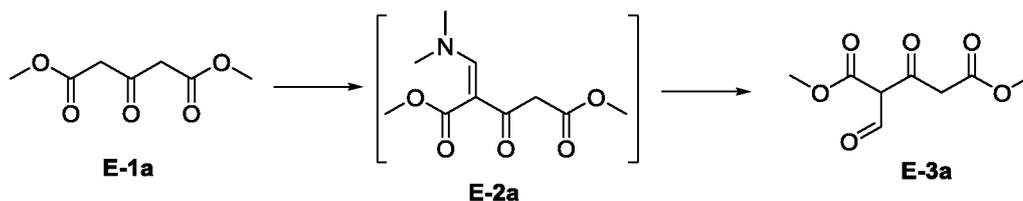
Экспериментальная методика синтеза **C-1d**

5 **D-23a** (360 мг, 1.275 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в ДХМ (5.0 мл) и обрабатывают 4 н. HCl в 1,4-диоксане (2.55 мл, 10.200 ммоль, 8.0 эквив.). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч. После полного превращения исходного вещества, растворители частично удаляют при пониженном давлении. Твердое вещество фильтруют и сушат с получением желаемого продукта **C-1d** в виде HCl соли.

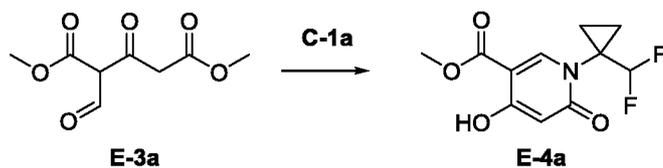
10 Следующие амиды **C-1** (таблица 19) получают аналогичным способом, исходя из разных промежуточных соединений **D-23**. Сырой продукт **C-1** очищают с помощью хроматографии при необходимости и выделяют в виде HCl соли.

15 Таблица 19:

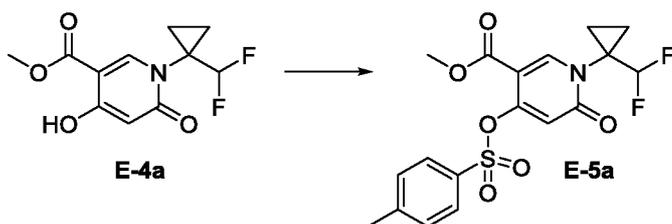
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	Метод ВЭЖХ
C-1d		н. д.	н. д.	-
C-1e		н. д.	н. д.	-

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

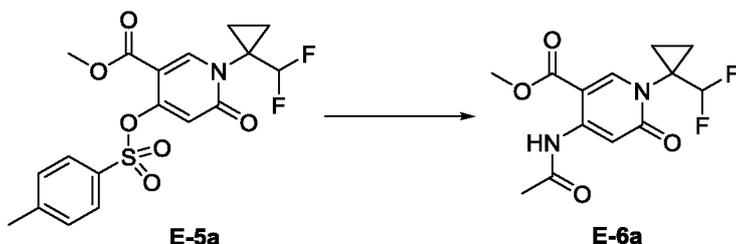
При 0 °С диметил 3-оксопентандиоат **E-1a** (10.0 г, 57.4 ммоль, 1.0 эквив.)
 5 объединяют с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (7.60 мл, 57.4 ммоль,
 1.0 эквив.) в 2-метилтетрагидрофуране (75 мл). После перемешивания 3 ч при 0-
 4 °С реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и медленно
 добавляют водную соляную кислоту (4н., 26 мл) (промежуточное соединение **E-**
2a не выделяют). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной
 10 температуре органический слой отделяют, промывают водой и затем соляным
 раствором и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт **E-3a**
 дополнительно очищают путем дистилляции или хроматографии при
 необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 0.99/1.04$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203$; Метод ВЭЖХ
 D_LC_SSTD).

Синтез промежуточных соединений E-4**Экспериментальная методика синтеза E-4a:**

Диметил 2-формил-3-оксопентандиоат **E-3a** (4.34 г, 21.5 ммоль, 1.15 эквив.)
 и метанольный раствор амина **C-1a** (2.00 г, 18.7 ммоль, 1.0 эквив. в 14.5 мл
 20 метанола) объединяют в метаноле (5.5 мл) при комнатной температуре. После
 перемешивания в течение ночи при этой температуре добавляют NaOMe (3.8 мл,
 21.5 ммоль, 1.15 эквив. 30% масс./масс. в метаноле), ополаскивая дополнительно
 метанолом (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной
 25 температуре медленно добавляют воду (24 мл) с последующим добавлением
 конц. соляной кислоты (4.7 мл). Осадок фильтруют, промывают водой и затем
 сушат в вакууме с получением желаемого продукта. Сырой продукт очищают с
 помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.06$ мин; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 258$;
 Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD).

Синтез промежуточных соединений E-5**Экспериментальная методика синтеза E-5a:**

4-Гидроксипиридинон **E-4a** (2.00 г, 7.7 ммоль, 1.0 эквив.) суспендируют в ацетонитриле (16 мл). Добавляют триэтиламин (1.61 мл, 11.6 ммоль, 1.5 эквив.) при комнатной температуре с последующим добавлением порциями *n*-толуолсульфонилхлорида (1.47 г, 7.7 ммоль, 1.0 эквив.), ополаскивая ацетонитрилом (4 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч до достижения полного превращения, затем концентрируют на ротационном испарителе и обрабатывают водой (20 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре осадок фильтруют, промывают водой и затем сушат в вакууме с получением желаемого продукта. Сырой продукт очищают с помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.34$ мин; $[M-H]^+ = 414$; Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD).

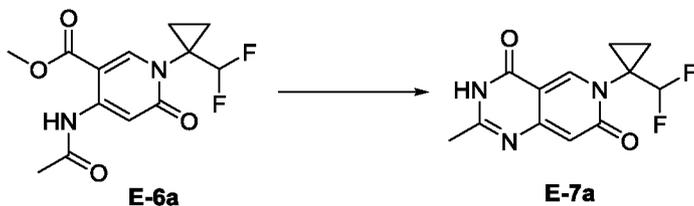
Синтез промежуточных соединений E-6**Экспериментальная методика синтеза E-6a:**

Тозилат **E-5a** (4.00 г, 9.78 ммоль, 1.0 эквив.), ацетамид (686 мг, 11.6 ммоль, 1.0 эквив.), K_3PO_4 (2.26 г, 10.6 ммоль, 1.1 эквив.), димер хлорида палладия(π -циннамил) (75.2 мг, 145 мкмоль, 1.5 моль%) и ксантфос (168 мг, 290 мкмоль, 3.0 моль%) суспендируют в диоксане (20 мл). Реакционную смесь продувают атмосферой Ag и перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч до достижения полного превращения. При 50 °С добавляют конц. HCl (36 %, 83 мкл, 968 ммоль, 0.1 эквив.) и воду (40 мл). Реакционную смесь дополнительно охлаждают и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Осадок фильтруют, промывают водой и затем сушат в вакууме с

получением желаемого продукта. Сырой продукт **E-6a** очищают с помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 1.123$ мин; $[M+H]^+ = 301.0$; Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD).

Синтез промежуточных соединений E-7

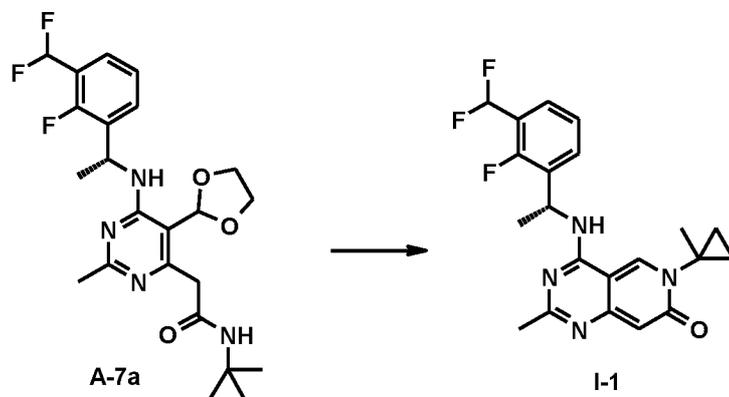
5 Экспериментальная методика синтеза E-7a:



Ацетамид **E-6a** (2.50 г, 8.33 ммоль, 1.0 эквив.) суспендируют в метанольном NH_3 (7 М, 20 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 дней до достижения полного превращения **E-6a**. Растворитель удаляют в вакууме и
10 твердый остаток растворяют в метаноле (10 мл). Водный раствор NaOH (1 М, 10 мл) добавляют к реакционной смеси и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтруют, остаточные твердые вещества промывают метанолом (5 мл) и фильтрат нейтрализуют с
15 использованием водного раствора HCl (1 М, прибл. 10 мл). Осадок фильтруют, промывают водой и ацетонитрилом и затем сушат в вакууме с получением желаемого продукта. Сырой продукт **E-7a** очищают с помощью хроматографии при необходимости ($t_{\text{удерж.}} = 0.885$ мин; $[M+H]^+ = 268.0$; Метод ВЭЖХ D_LC_SSTD).

Синтез соединений (I) в соответствии с изобретением

20 Экспериментальная методика синтеза I-1



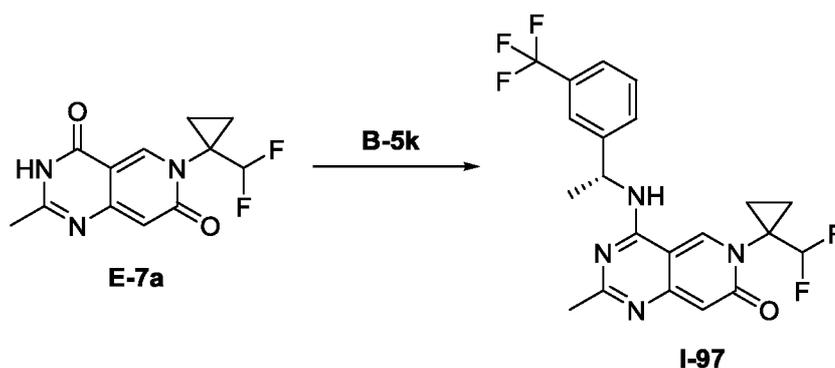
A-7a (272.0 мг, 0.586 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в 2-пропаноле (0.5 мл). Добавляют водный 5н. HCl раствор (586 мкл, 2.928 ммоль, 5.0 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 часа при 50°C до тех

пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества.

Реакционную смесь подщелачивают водным аммиаком, фильтруют, и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 20 % - 60 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого

5 продукта.

Экспериментальная методика синтеза I-97



E-7a (1.00 г, 3.74 ммоль, 1.0 эквив.) суспендируют в MeCN (20 мл). K_3PO_4 (2.00 г, 9.42 ммоль, 2.5 эквив.) и добавляют гексахлорциклотрифосфазен (1.30 г, 3.74 ммоль, 1.0 эквив.), и реакционную смесь перемешивают при комнатной

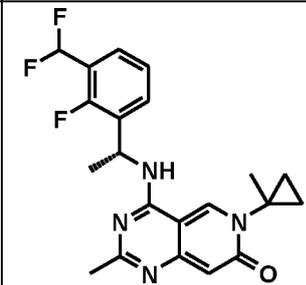
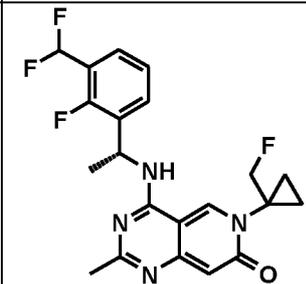
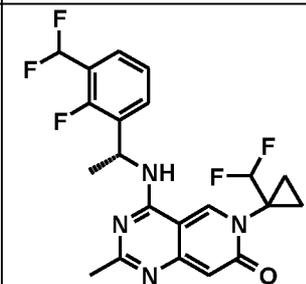
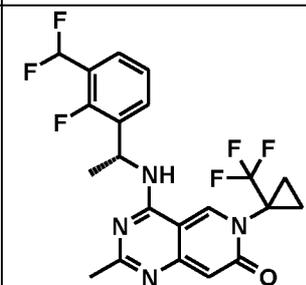
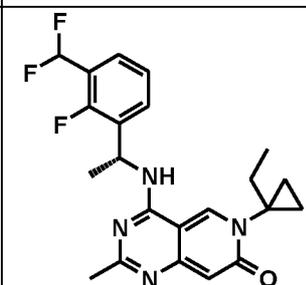
10 температуре в течение 1 ч. Добавляют гидрохлорид фенэтиламина **B-5k** (930 мг, 4.12 ммоль, 1.1 эквив.) и реакционную смесь перемешивают в течение ещё 1 ч. Добавляют водный раствор NH_3 (25 %, 2.0 мл) и через 1 ч добавляют насыщ. раствор K_2CO_3 (20 мл). Двухфазную реакционную смесь перемешивают при

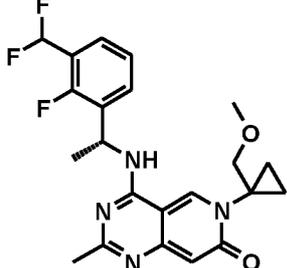
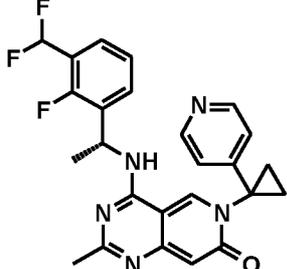
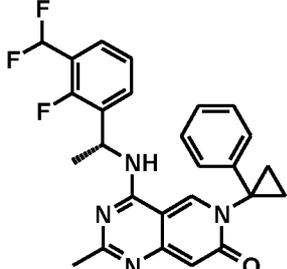
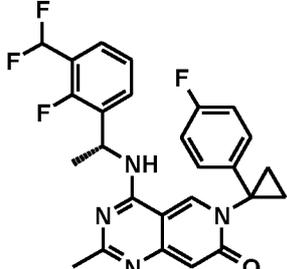
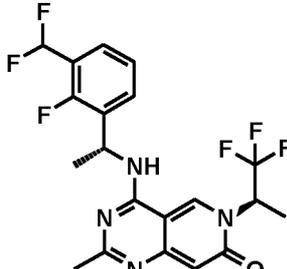
15 комнатной температуре в течение 16 ч и органический слой концентрируют в вакууме. Сырой продукт **I-97** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

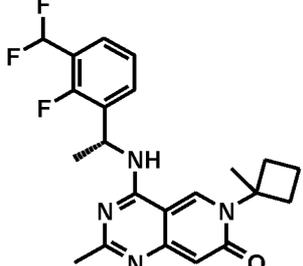
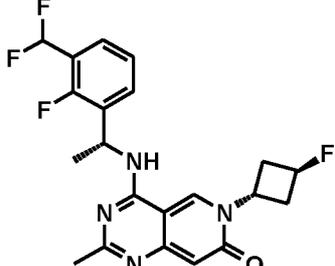
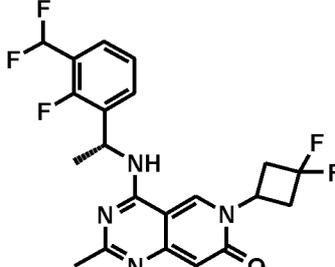
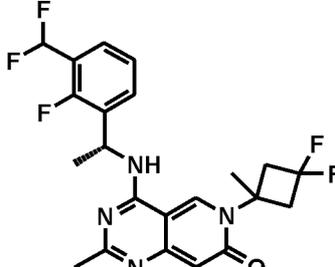
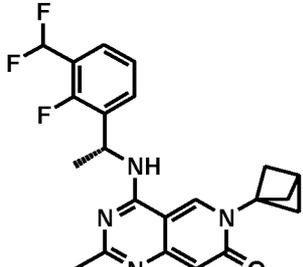
Следующие соединения **I** (таблица 20) получают аналогичным способом, исходя из разных ацеталей **A-7**, или исходя из разных структурных элементов **E-**

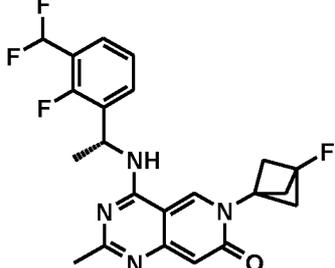
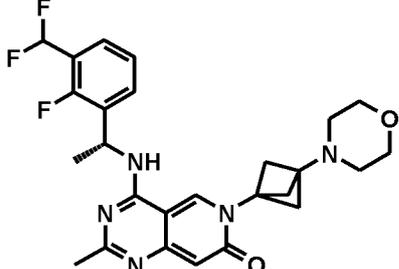
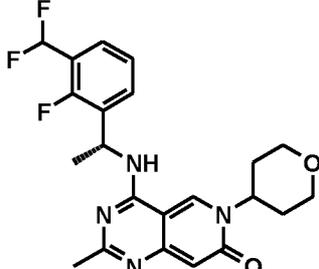
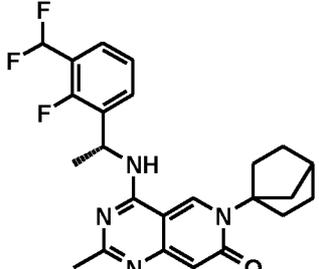
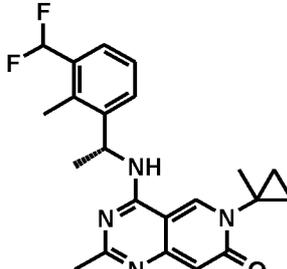
20 **7** и **B-5**. Сырые продукты очищают с помощью хроматографии при необходимости.

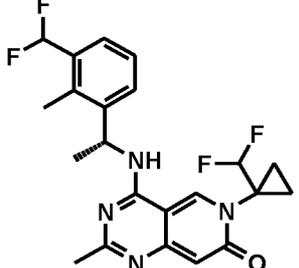
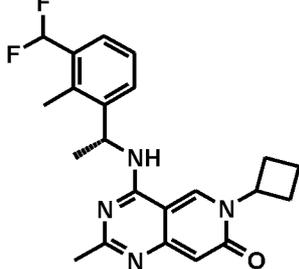
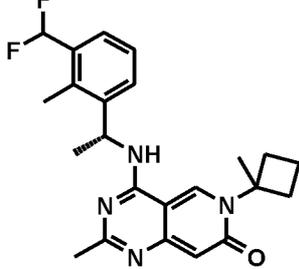
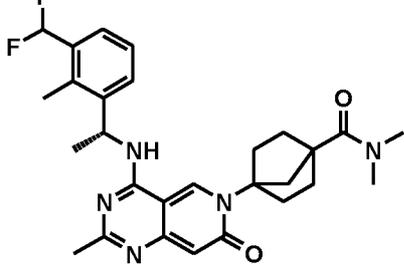
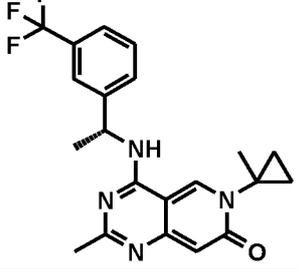
Таблица 20:

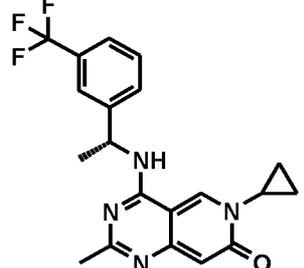
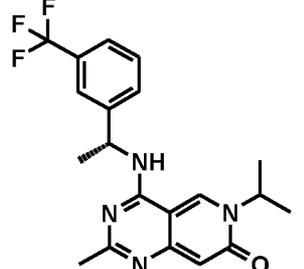
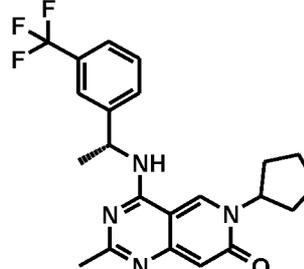
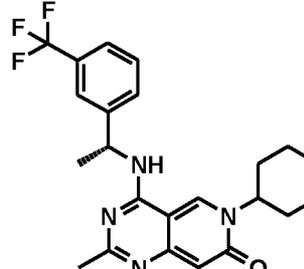
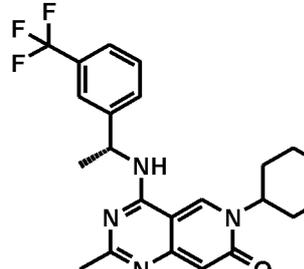
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-1		1.16 403	LCMSBAS1	5
I-2		1.16 421	LCMSBAS1	4
I-3		1.20 439	LCMSBAS1	5
I-4		1.22 457	LCMSBAS1	8
I-5		1.20 417	LCMSBAS1	12

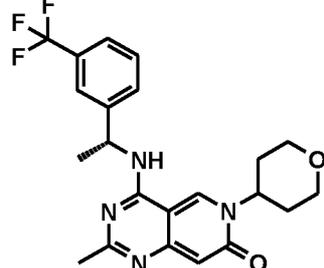
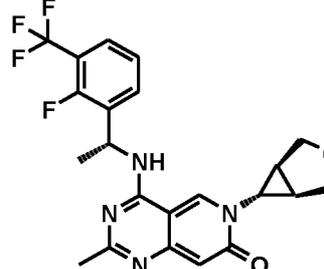
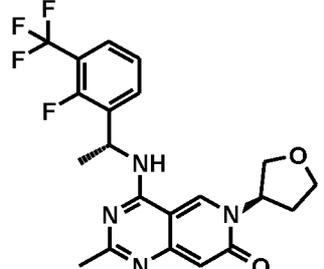
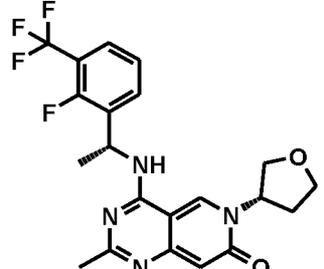
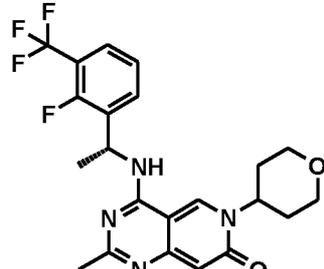
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-6		1.15 433	LCMSBAS1	6
I-7		1.13 466	LCMSBAS1	8
I-8		1.27 465	LCMSBAS1	16
I-9		1.28 483	LCMSBAS1	30
I-10		1.25 445	LCMSBAS1	11

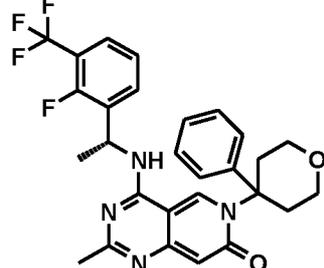
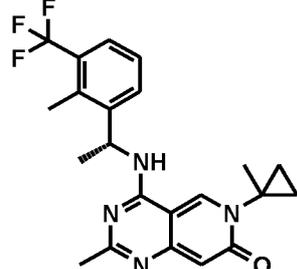
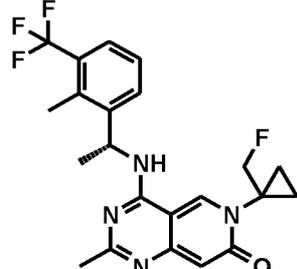
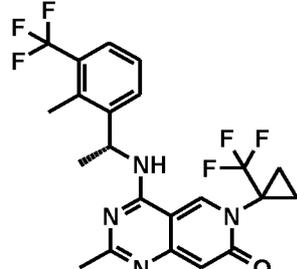
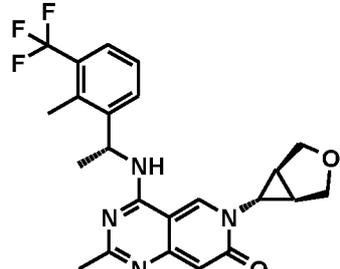
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-11		1.22 417	LCMSBAS1	5
I-12		1.16 421	LCMSBAS1	7
I-13		1.20 439	LCMSBAS1	11
I-14		1.24 453	LCMSBAS1	21
I-15		1.21 415	LCMSBAS1	8

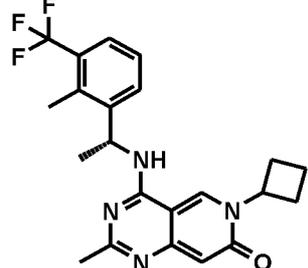
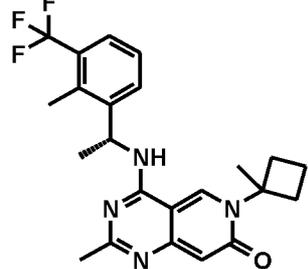
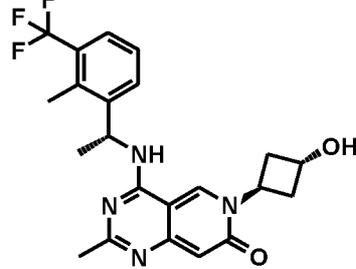
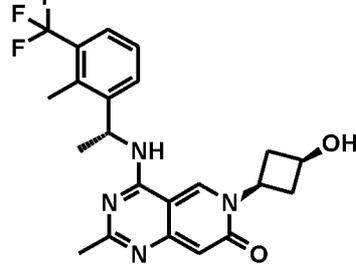
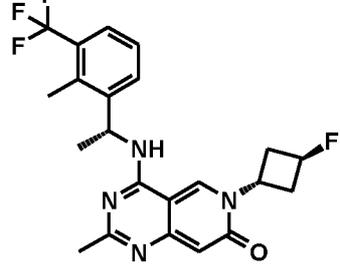
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-16		1.22 433	LCMSBAS1	12
I-17		1.13 500	LCMSBAS1	5
I-18		1.06 433	LCMSBAS1	5
I-19		1.28 443	LCMSBAS1	2
I-20		1.18 399	LCMSBAS1	3

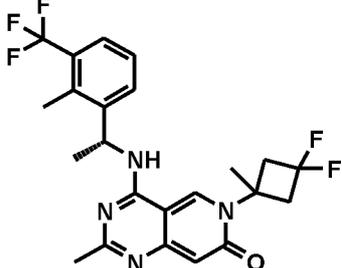
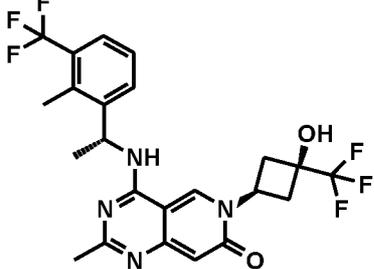
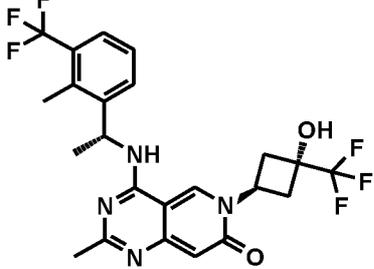
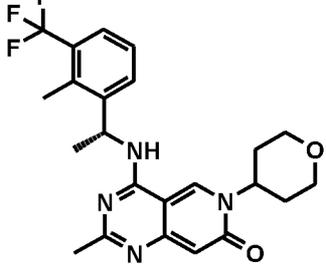
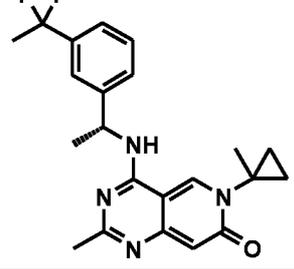
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-21		1.22 435	LCMSBAS1	3
I-22		1.19 399	LCMSBAS1	6
I-23		1.23 413	LCMSBAS1	4
I-24		1.20 510	LCMSBAS1	10
I-25		1.22 403	LCMSBAS1	13

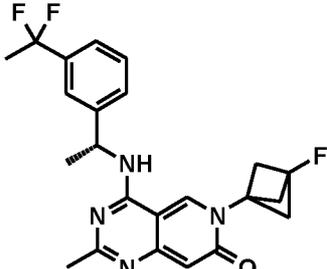
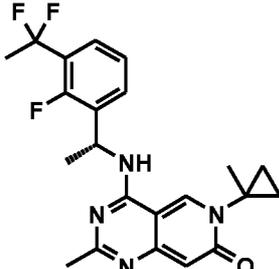
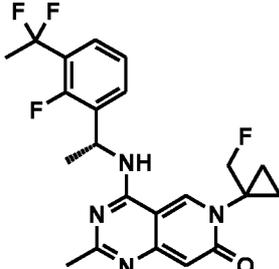
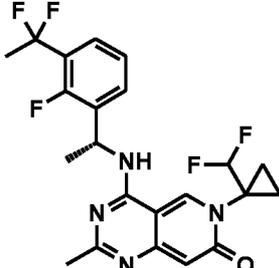
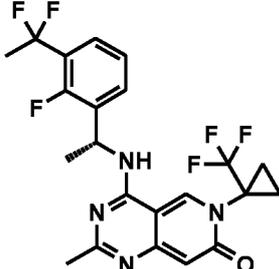
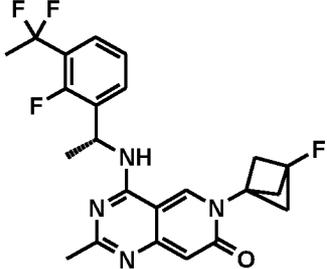
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-26		1.13 389	LCMSBAS1	37
I-27		1.17 391	LCMSBAS1	38
I-28		1.23 417	LCMSBAS1	27
I-29		1.27 431	LCMSBAS1	24
I-30		1.27 467	LCMSBAS1	39

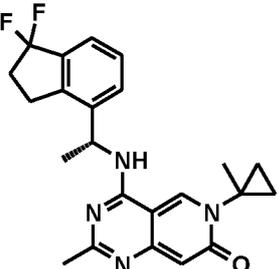
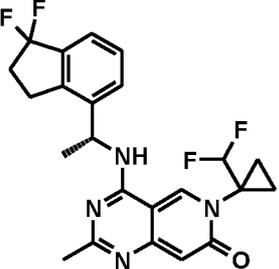
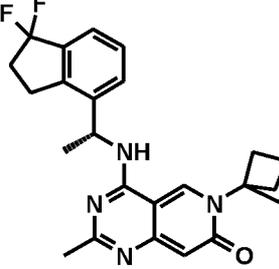
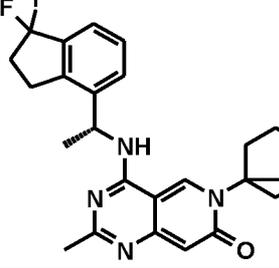
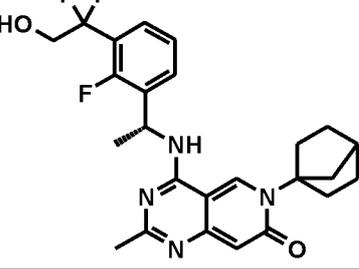
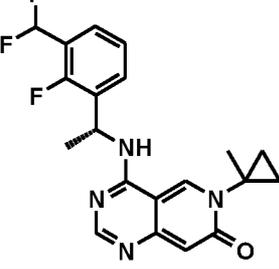
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-31		1.13 433	LCMSBAS1	11
I-32		1.13 449	LCMSBAS1	12
I-33		1.14 437	LCMSBAS1	38
I-34		1.14 437	LCMSBAS1	39
I-35		1.14 451	LCMSBAS1	9

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-36		1.26 527	LCMSBAS1	40
I-37		1.27 417	LCMSBAS1	5
I-38		1.29 435	LCMSBAS1	4
I-39		1.35 471	LCMSBAS1	18
I-40		1.17 445	LCMSBAS1	9

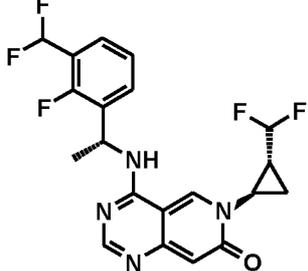
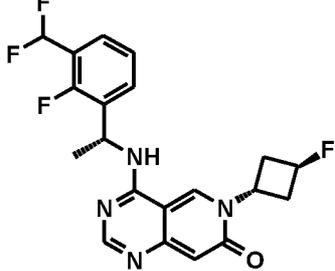
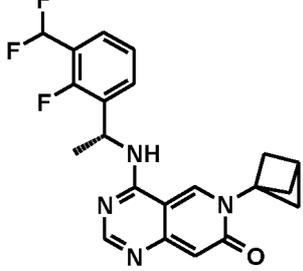
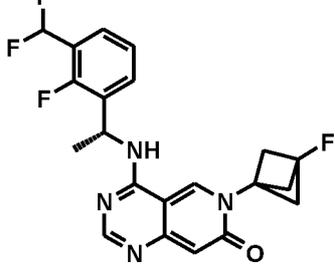
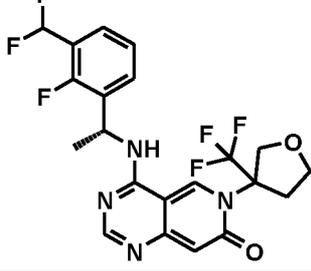
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-41		1.30 417	LCMSBAS1	14
I-42		1.33 431	LCMSBAS1	9
I-43		1.19 433	LCMSBAS1	5
I-44		1.18 433	LCMSBAS1	12
I-45		1.28 435	LCMSBAS1	11

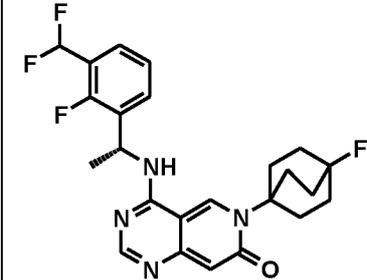
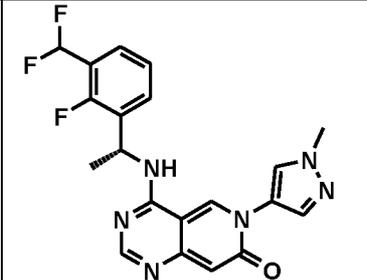
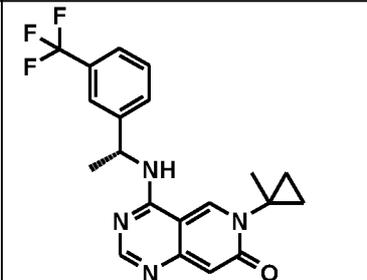
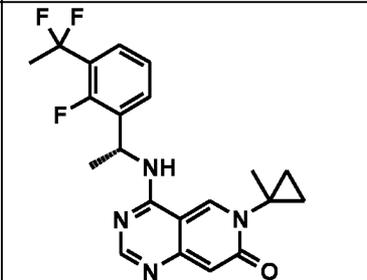
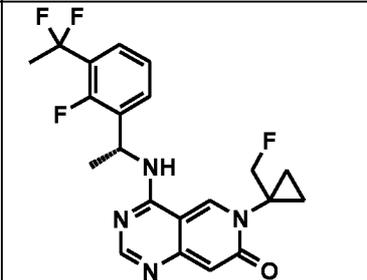
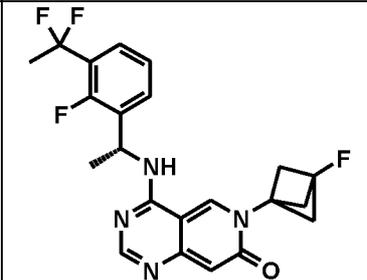
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-46		1.35 467	LCMSBAS1	31
I-47		1.31 501	LCMSBAS1	33
I-48		1.27 501	LCMSBAS1	27
I-49		1.19 447	LCMSBAS1	6
I-50		1.19 399	LCMSBAS1	9

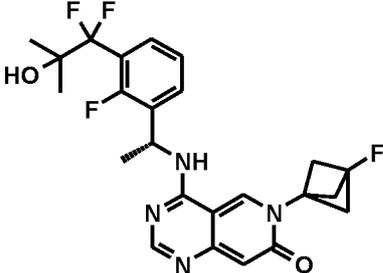
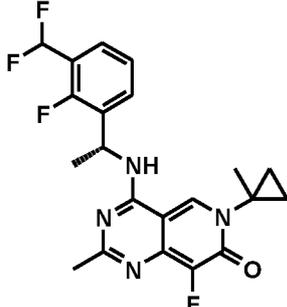
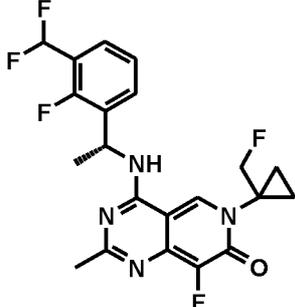
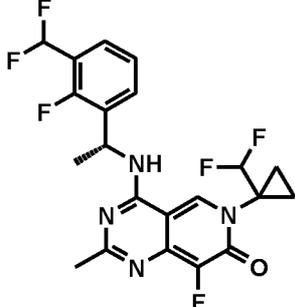
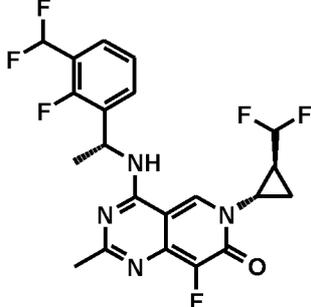
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-51		1.25 429	LCMSBAS1	31
I-52		1.21 417	LCMSBAS1	4
I-53		1.21 435	LCMSBAS1	4
I-54		1.24 453	LCMSBAS1	5
I-55		1.28 471	LCMSBAS1	13
I-56		1.27 447	LCMSBAS1	15

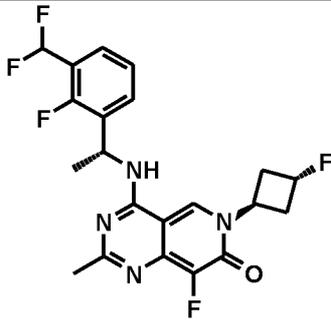
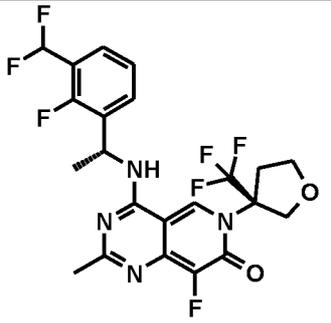
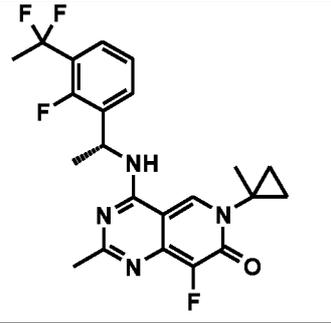
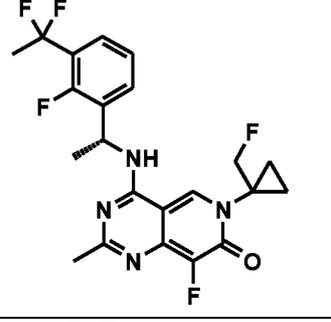
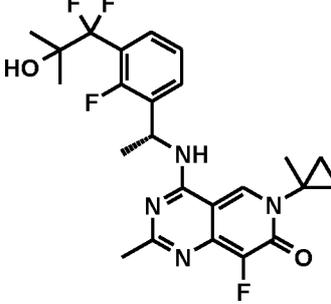
№	структура	t _{удерж.} [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-57		1.21 411	LCMSBAS1	2
I-58		1.24 447	LCMSBAS1	2
I-59		1.25 423	LCMSBAS1	3
I-60		1.14 452	LCMSBAS1	2
I-61		1.15 473	LCMSBAS1	1
I-62		1.10 389	LCMSBAS1	7

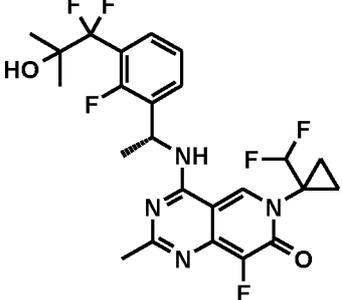
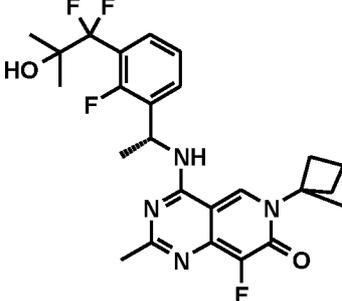
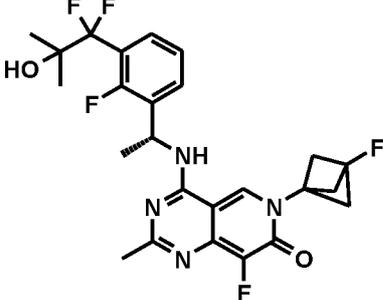
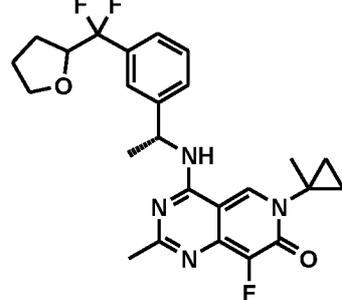
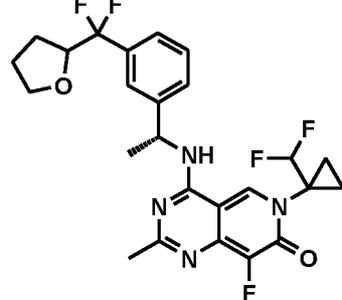
№	структура	t _{удерж.} [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-63		1.10 407	LCMSBAS1	7
I-64		1.14 425	LCMSBAS1	8
I-65		1.16 443	LCMSBAS1	10
I-66		1.14 401	LCMSBAS1	15
I-67		1.12 425	LCMSBAS1	

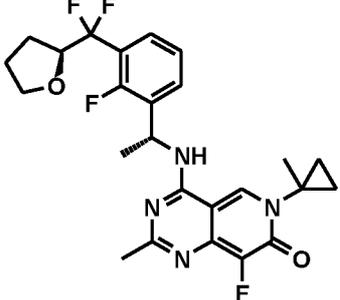
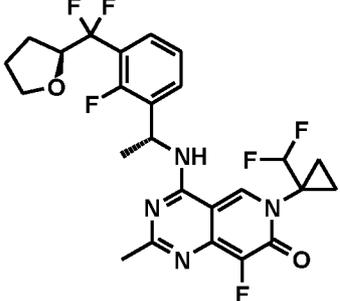
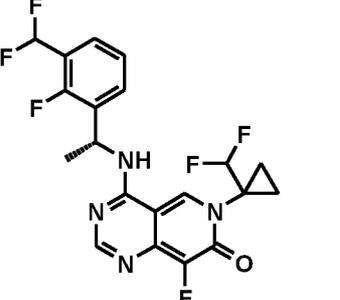
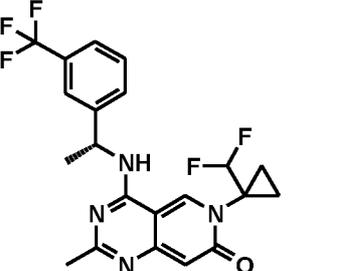
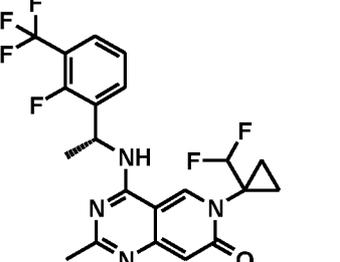
№	структура	t _{удерж.} [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-68		1.12 425	LCMSBAS1	
I-69		1.10 407	LCMSBAS1	6
I-70		1.15 401	LCMSBAS1	7
I-71		1.16 419	LCMSBAS1	7
I-72		1.16 473	LCMSBAS1	11

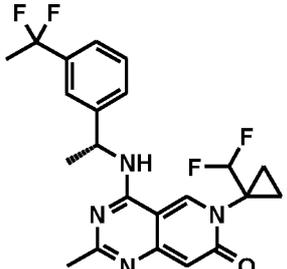
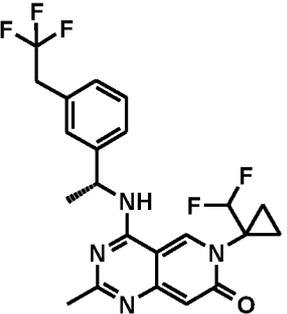
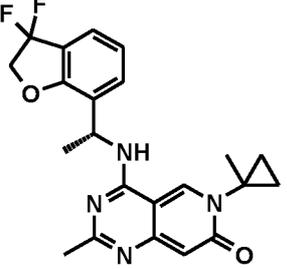
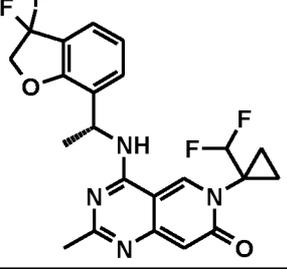
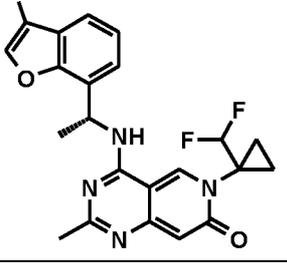
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-73		1.22 461	LCMSBAS1	3
I-74		1.04 415	LCMSBAS1	
I-75		1.16 389	LCMSBAS1	15
I-76		1.15 403	LCMSBAS1	7
I-77		1.15 421	LCMSBAS1	6
I-78		1.21 433	LCMSBAS1	9

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-79		0.840 477.2	VAV	
I-80		1.18 421	LCMSBAS1	9
I-81		1.18 439	LCMSBAS1	6
I-82		1.21 457	LCMSBAS1	5
I-83		1.20 457	LCMSBAS1	15

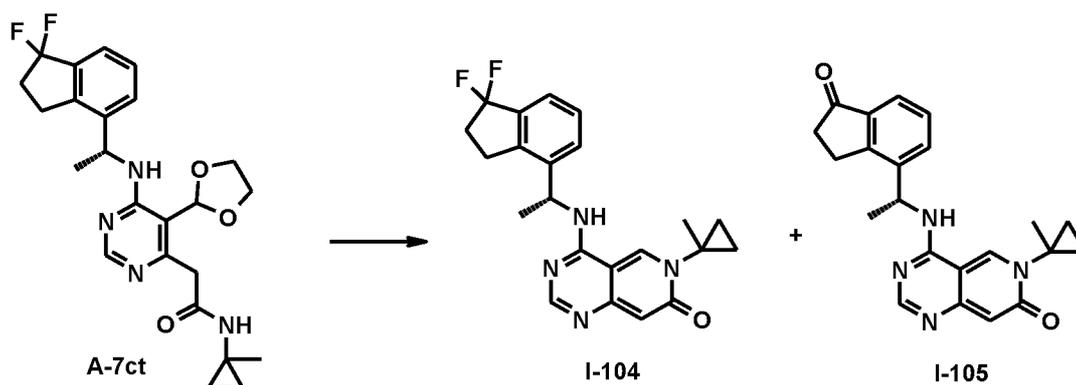
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-84		1.17 439	LCMSBAS1	8
I-85		1.22 505	LCMSBAS1	9
I-86		0.41 435	LCMSBAS1	6
I-87		1.23 453	LCMSBAS1	4
I-88		1.06 479	LCMSBAS1	2

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-89		1.16 515	LCMSBAS1	2
I-90		1.12 491	LCMSBAS1	4
I-91		1.13 509	LCMSBAS1	4
I-92		1.22 473	LCMSBAS1	4
I-93		1.27 509	LCMSBAS1	3

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-94		1.19 491	LCMSBAS1	5
I-95		1.22 527	LCMSBAS1	5
I-96		1.15 443	LCMSBAS1	7
I-97		0.924 439.3	VAB	14
I-98		0.955 457.3	VAB	8

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин], [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-99		0.903 435.2	VAB	7
I-100		0.912 453.2	VAB	30
I-101		0.864 413.1	VAB	4
I-102		0.884 449.1	VAB	4
I-103		0.901 429.2	VAB	5

Экспериментальная методика синтеза I-104 и I-105

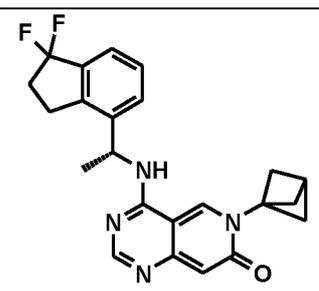
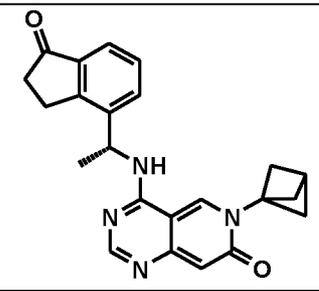
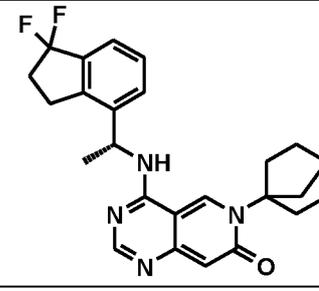
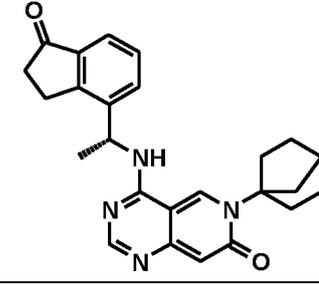


A-7ct (90 мг, 0.196 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в 2-пропанол (0.5 мл). Добавляют водный 2н. HCl раствор (500 мкл, 1.000 ммоль, 5.1 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 3 ч при 50 °С до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь подщелачивают водным аммиаком, фильтруют и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 15 % - 85 % ацетонитрила в воде) с получением желаемых продуктов.

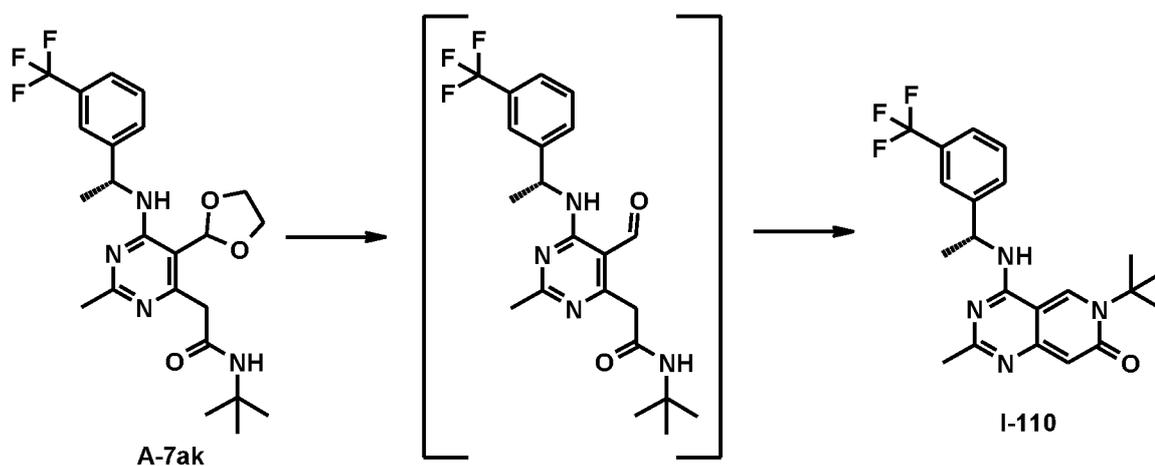
Следующие соединения **I** (таблица 21) получают аналогичным способом, исходя из разных пиримидинов **A-7**. Сырые продукты очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 21:

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-104		1.15 397	LCMSBAS1	4
I-105		0.94 375	LCMSBAS1	25

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-106		1.20 409	LCMSBAS1	4
I-107		1.00 387	LCMSBAS1	17
I-108		1.27 435	LCMSBAS1	4
I-109		1.09 415	LCMSBAS1	6

Экспериментальная методика синтеза I-110



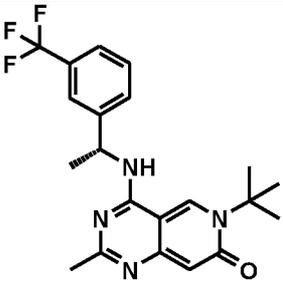
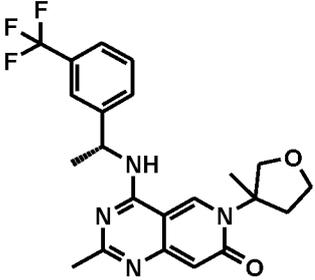
A-7ak (56.0 мг, 0.120 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в 2-пропаноле (0.5 мл). Добавляют водный 2н. HCl раствор (500 мкл, 1.000 ммоль, 8.3 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч при 50 °С до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества.

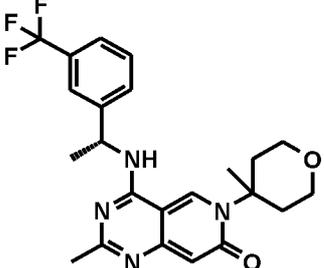
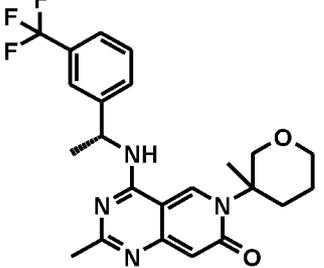
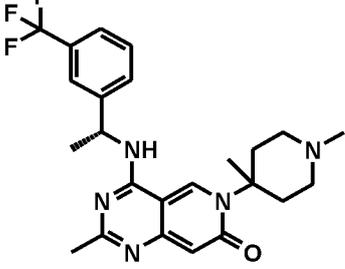
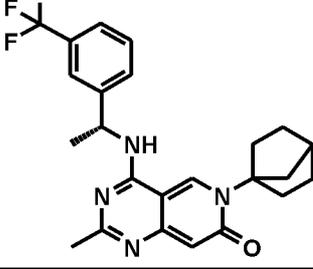
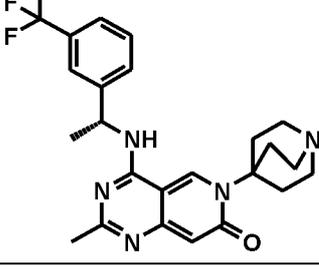
- 5 Добавляют водный 2 М NaOH (500 мкл, 1.000 ммоль, 8.3 эквив.) и полученную в результате смесь перемешивают в течение дополнительного часа при комнатной температуре до достижения полного превращения промежуточного соединения. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 30 % - 70 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта.
- 10

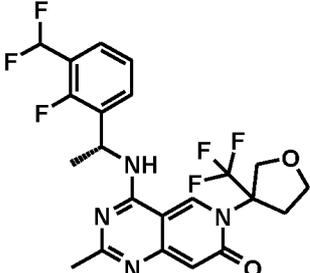
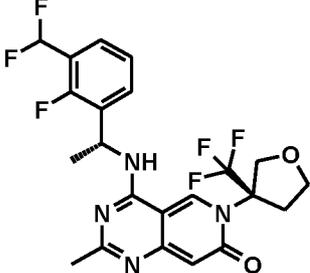
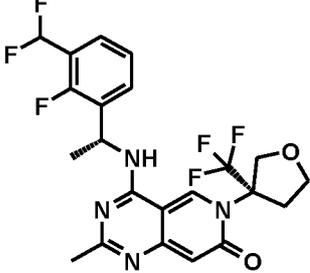
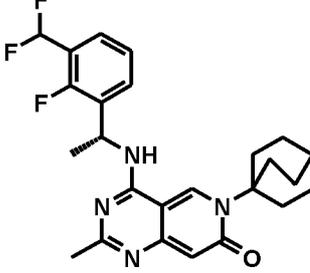
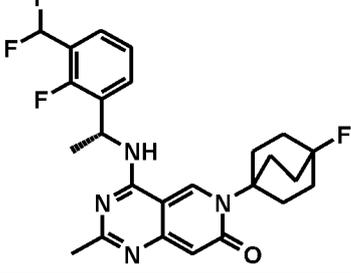
Следующие соединения **I** (таблица 22) получают аналогичным способом, исходя из разных пиримидинов **A-7**. В течение получения некоторых соединений также другие основания, как, например, водный аммиак, были использованы вместо водного NaOH. Сырые продукты очищают с помощью хроматографии при необходимости.

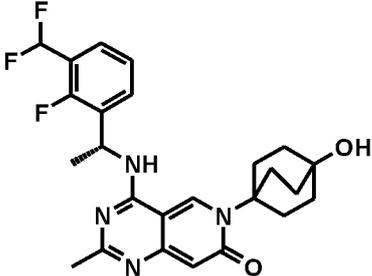
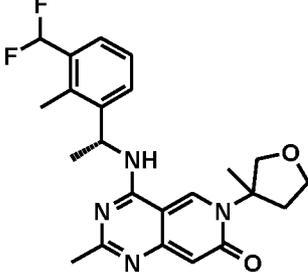
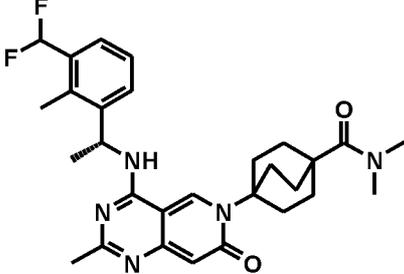
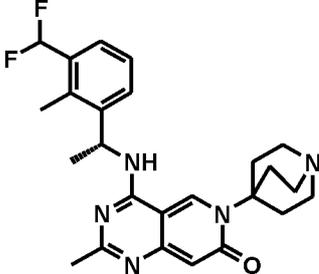
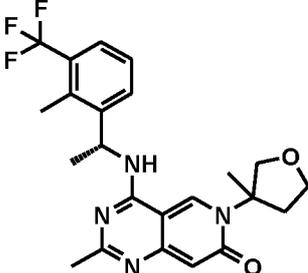
15

Таблица 22:

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-110		1.22 405	LCMSBAS1	25
I-111		1.14 433	LCMSBAS1	9

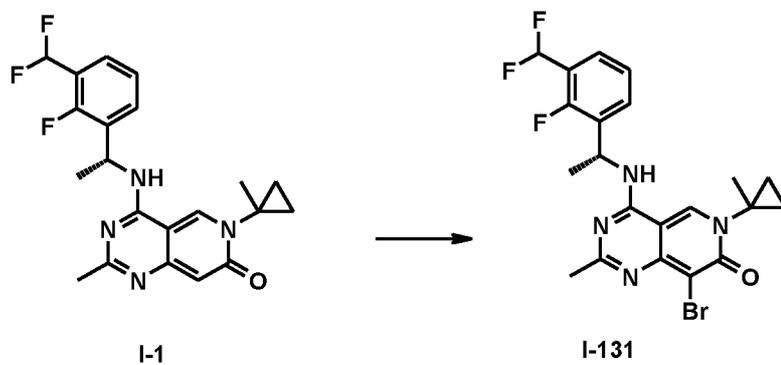
№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-112		1.17 447	LCMSBAS1	13
I-113		1.21 447	LCMSBAS1	39
I-114		1.21 460	LCMSBAS1	26
I-115		1.30 443	LCMSBAS1	10
I-116		1.18 458	LCMSBAS1	4

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-117		1.22 487	LCMSBAS1	9
I-118		1.22 487	LCMSBAS1	20
I-119		1.22 487	LCMSBAS1	5
I-120		1.33 457	LCMSBAS1	6
I-121		1.28 475	LCMSBAS1	5

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-122		1.14 473	LCMSBAS1	3
I-123		1.16 429	LCMSBAS1	3
I-124		1.21 524	LCMSBAS1	2
I-125		1.37 486	LCMSBAS1	2
I-126		1.25 447	LCMSBAS1	5

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-127		1.31 523	LCMSBAS1	23
I-128		1.24 472	LCMSBAS1	2
I-129		1.24 483	LCMSBAS1	18
I-130		1.20 487	LCMSBAS1	1

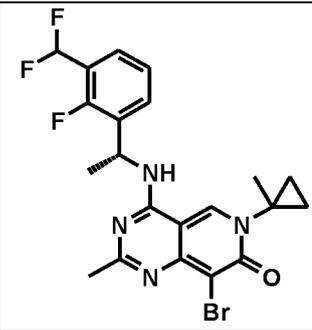
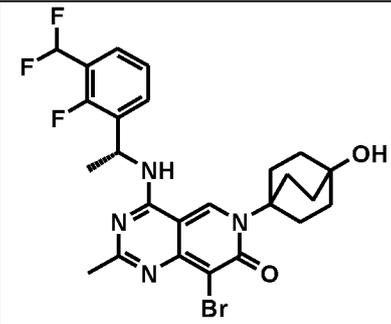
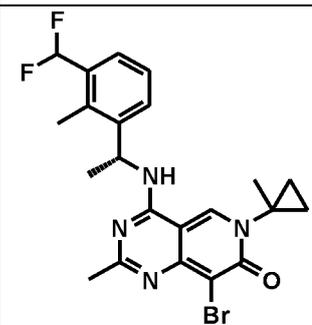
Экспериментальная методика синтеза I-131

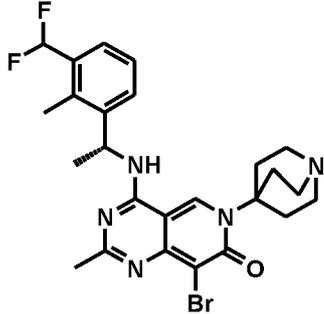
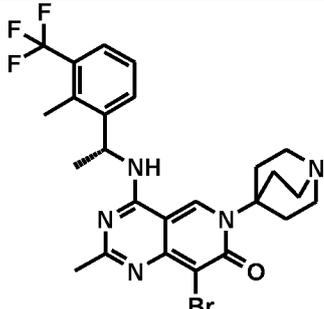
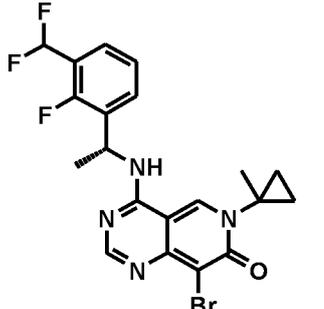
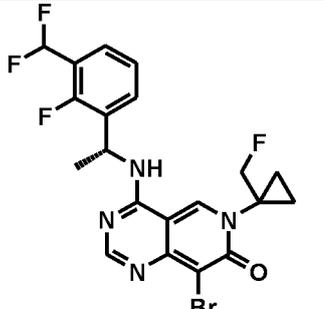


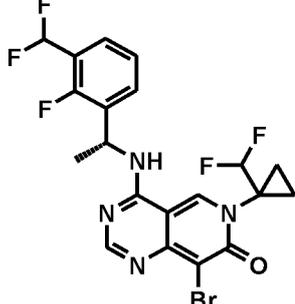
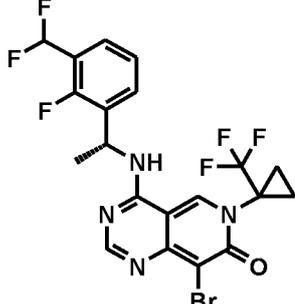
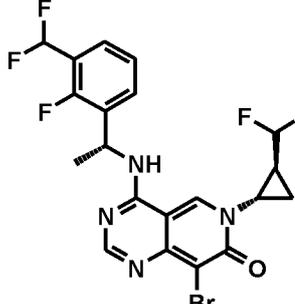
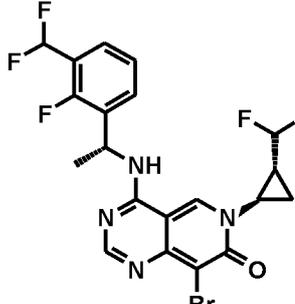
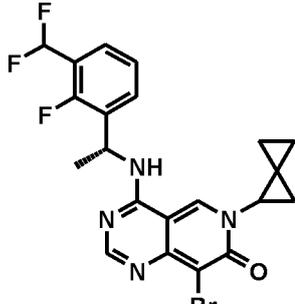
I-1 (179.0 мг, 0.445 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в ацетонитриле (1.5 мл). По каплям добавляют раствор NBS (80.8 мг, 0.454 ммоль, 1.0 эквив.) в ацетонитриле (0.5 мл) и полученную в результате смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водой. Органические слои объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении с получением желаемого продукта **I-131**.

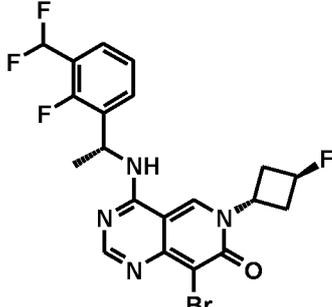
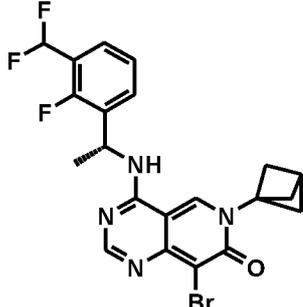
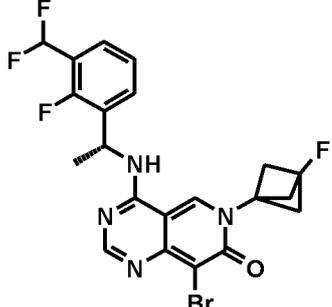
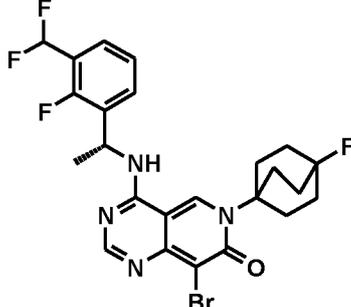
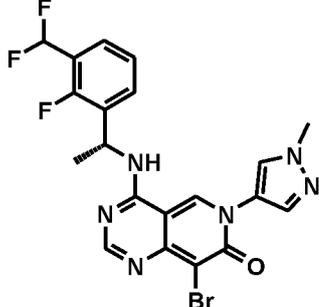
Следующие соединения **I** (таблица 23) получают аналогичным способом, исходя из разных соединения **I**. Сырой продукты очищают с помощью хроматографии при необходимости.

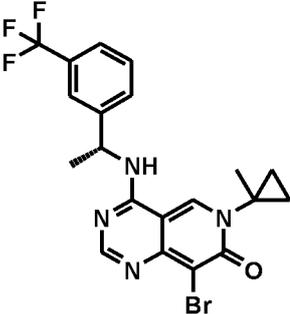
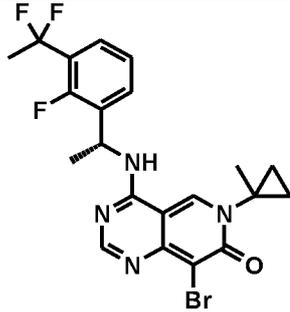
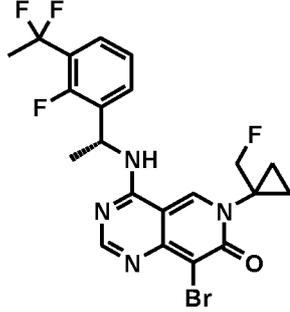
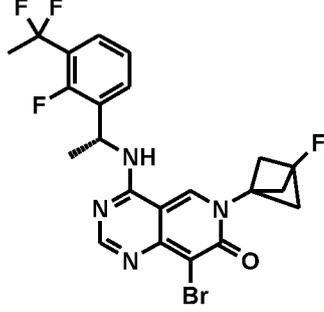
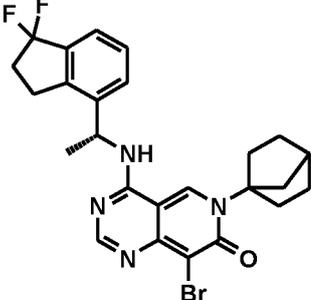
Таблица 23:

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
I-131		1.24 481	LCMSBAS1
I-132		0.92 551/553	VAB
I-133		0.94 477/479	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
I-134		0.90 532/534	VAB
I-135		0.96 550/552	VAB
I-136		0.89 530/532	VAB
I-137		0.856 467.1/469	VAB
I-138		0.858 485/487	VAB

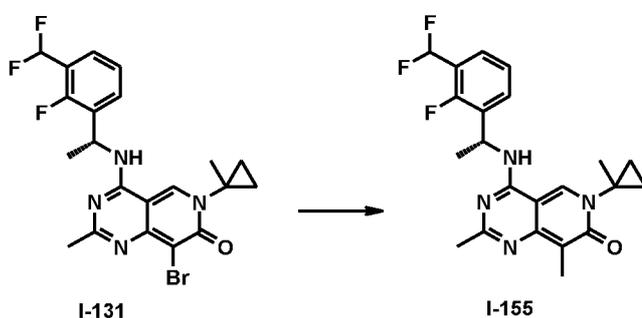
№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
I-139		0.887 503/505.1	VAB
I-140		0.913 521/523	VAB
I-141		0.872 503/505	VAB
I-142		0.872 503/505	VAB
I-143		0.890 479/481	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
I-144		0.805 485/487	VAB
I-145		0.900 479/481	VAB
I-146		0.914 497/499	VAB
I-147		0.950 539/541	VAB
I-148		0.849 493/495	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
I-149		1.21 467	LCMSBAS1
I-150		0.897 481/483	VAB
I-151		0.912 499/501	VAB
I-152		0.940 511/513	VAB
I-153		0.976 515/517	VAB

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ
I-154		0.886 555/557	VAB

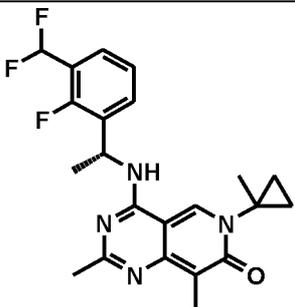
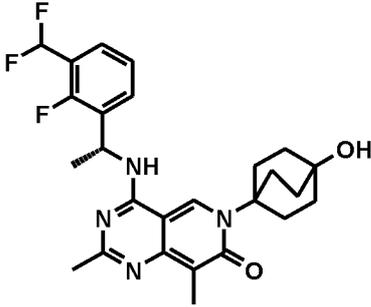
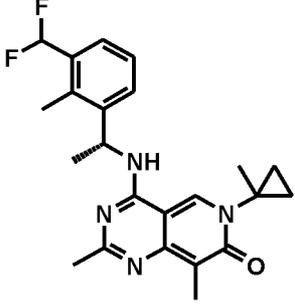
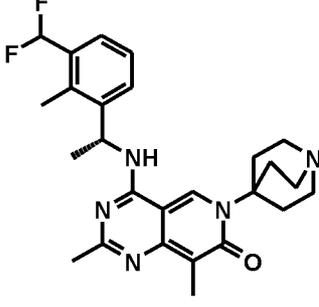
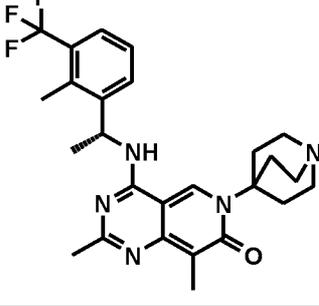
Экспериментальная методика синтеза I-155

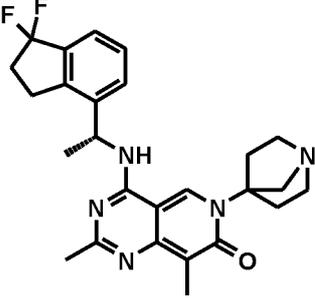
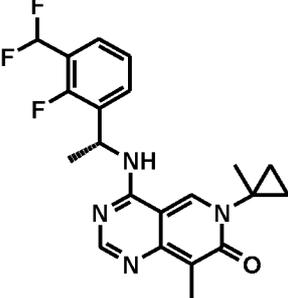
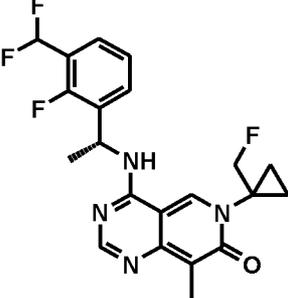
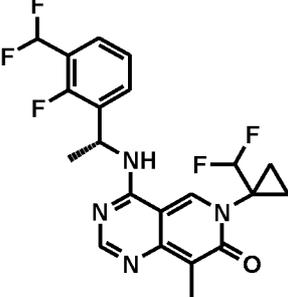
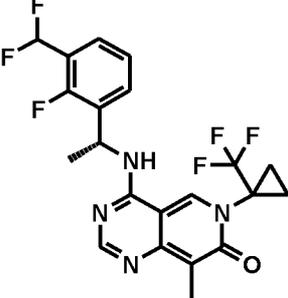


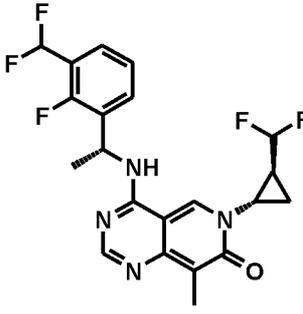
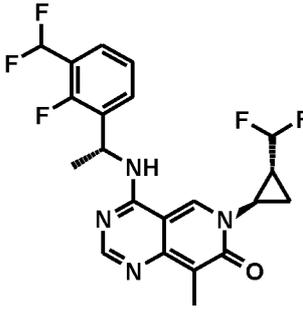
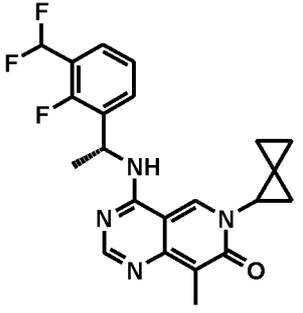
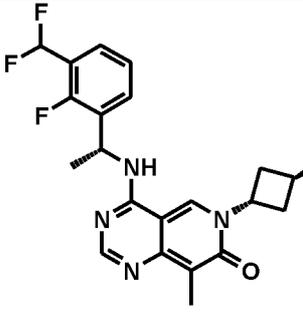
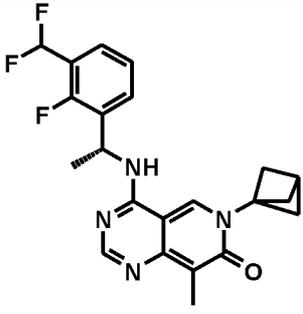
I-131 (23.0 мг, 0.048 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в диоксане (0.75 мл) и воде (0.25 мл). Добавляют карбонат цезия (90 %, 26.0 мг, 0.072 ммоль, 1.5 эквив.), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (комплекс с ДХМ) (3.9 мг, 0.005 ммоль, 0.1 эквив.) и триметилбороксин (99 %, 7.5 мкл, 0.054 ммоль, 1.1 эквив.). Колбу продувают аргоном и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 100 °С до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водным NaHCO₃. Органические слои объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 25 % - 85 % ацетонитрила в воде) дает желаемый продукт.

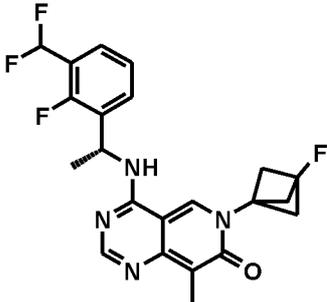
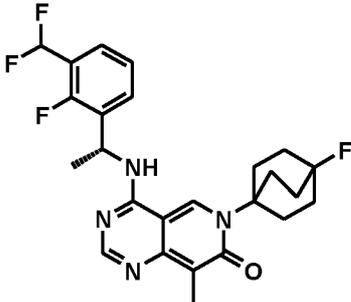
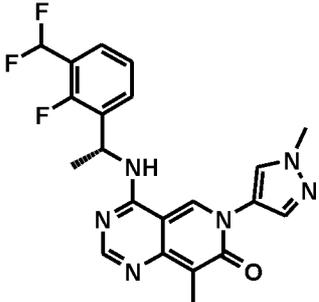
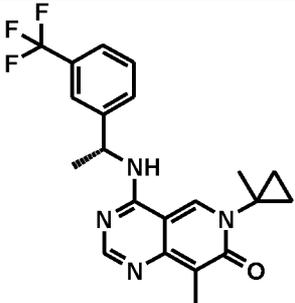
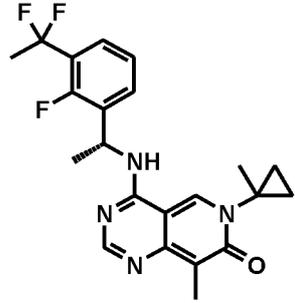
Следующие соединения **I** (таблица 24) получают аналогичным способом, исходя из разных соединений **I**. Сырой продукты очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 24:

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-155		1.25 417	LCMSBAS1	5
I-156		1.22 487	LCMSBAS1	4
I-157		1.28 413	LCMSBAS1	5
I-158		1.23 468	LCMSBAS1	2
I-159		1.37 488	LCMSBAS1	3

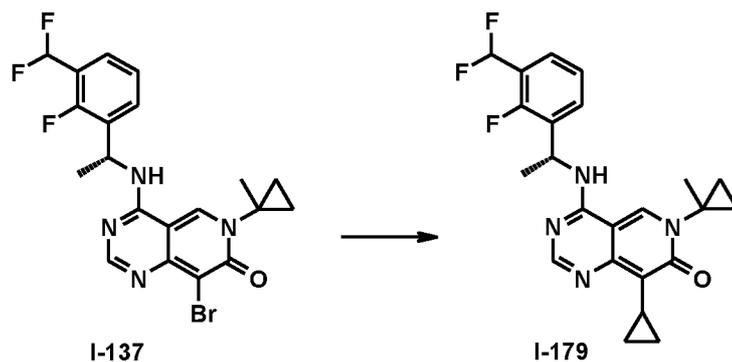
№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-160		1.21 466	LCMSBAS1	2
I-161		1.16 403	LCMSBAS1	12
I-162		1.16 421	LCMSBAS1	7
I-163		1.20 439	LCMSBAS1	15
I-164		1.23 457	LCMSBAS1	13

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-165		1.17 439	LCMSBAS1	17
I-166		1.18 439	LCMSBAS1	26
I-167		1.20 415	LCMSBAS1	36
I-168		1.16 421	LCMSBAS1	9
I-169		1.21 415	LCMSBAS1	12

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-170		1.22 433	LCMSBAS1	12
I-171		1.31 475	LCMSBAS1	6
I-172		1.11 429	LCMSBAS1	14
I-173		1.22 403	LCMSBAS1	18
I-174		1.21 417	LCMSBAS1	9

№	структура	t _{удерж.} [мин] [M+H] ⁺	Метод ВЭЖХ	IC ₅₀ [нМ]
I-175		1.21 435	LCMSBAS1	13
I-176		1.28 447	LCMSBAS1	10
I-177		1.34 451	LCMSBAS1	2
I-178		1.18 491	LCMSBAS1	5

Экспериментальная методика синтеза I-179



I-137 (50.0 мг, 0.107 ммоль, 1.0 эквив.) растворяют в диоксане (0.8 мл) и воде (0.2 мл). Добавляют Карбонат калия (90 %, 33.0 мг, 0.214 ммоль, 2.0 эквив.), бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (комплекс с ДХМ) (9.0 мг, 0.011 ммоль, 0.1 эквив.) и циклопропилбороновую кислоту (14.0 мг, 0.161 ммоль, 1.5 эквив.). Колбу продувают аргоном и реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 100 °С до тех пор, пока не будет наблюдаться полное превращение исходного вещества. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водным NaHCO₃. Органические слои объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 25 % - 85 % ацетонитрила в воде) дает желаемый продукт (Метод ВЭЖХ: LCMSBAS1, t_{удерж.} = 1.27 мин; [M+H]⁺ = 429; IC₅₀ = 11 нМ).

Следующие примеры описывают биологическую активность соединений в соответствии с изобретением, не ограничивая изобретение этими примерами.

Соединения формулы (I) характеризуются их множеством возможных применений в терапевтической области.

AlphaScreen анализ связывания KRAS::SOS1

Этот анализ можно использовать для изучения эффективности, с которой соединения ингибируют взаимодействие белок-белок между SOS1 и KRAS G12D. Это демонстрирует молекулярный способ действия соединения. Низкие значения IC₅₀ указывают на высокую эффективность соединения-ингибитора SOS1 в данном режиме анализа:

Реагенты:

- GST-меченый SOS1 (564_1049_GST_TEV_ECO) собственного производства
- GST-TEV-SOS1 (564 -1049), приобретенный у Viva Biotech Ltd.
- 6xHis-Tev-K-RasG12D(1-169)Avi, приобретенный у Xtal BioStructures, Inc. (Lot№ X129-110)
- GDP (Sigma Cat No G7127)
- глутатионовые акцепторные шарики AlphaLISA Glutathione Acceptor Beads (PerkinElmer, Cat No AL109)
- стрептавидиновые донорные шарики AlphaScreen Стрептавидин Donor Beads (PerkinElmer Cat No 6760002)

- аналитические планшеты: Proxiplate-384 PLUS, white (PerkinElmer, Cat No 6008289)

Аналитический буфер:

- 1 x PBS
- 0.1 % BSA
- 100 мкМ EDTA или без EDTA (значения IC₅₀ в таблицах измеряют без EDTA, если они не отмечены звездочкой)
- 0.05 % Tween 20

Смесь KRAS::SOS1 GDP:

10 нМ (конечная концентрация анализа) KRAS G12D, 10 мкМ (конечная концентрация анализа) GDP и 5 нМ (конечная концентрация анализа) GST-SOS1 смешивают в аналитическом буфере перед использованием и хранят при комнатной температуре.

Смесь шариков:

Глутатионовые акцепторные шарики AlphaLISA и стрептавидиновые донорные шарики AlphaScreen смешивают в аналитическом буфере при концентрации 10 мкг/мл (конечная концентрация анализа), каждые перед использованием, и хранят при комнатной температуре.

Протокол проведения анализа:

Соединения разбавляют до конечной начальной концентрации 100 мкМ и тестируют в двух экземплярах. Готовые к анализу планшеты (ARP) генерируются с использованием рабочей станции Access Labcyte с акустическим диспенсером Labcyte Echo 550 или 555. Для соединения с начальной концентрацией 100 мкМ, 150 нл раствора соединения переносят в каждую лунку в 11 концентрациях в двух экземплярах с серийными разведениями 1:5.

Анализ проводят с использованием полностью автоматизированной роботизированной системы в затемненной комнате ниже 100 люкс. 10 мкл смеси KRAS::SOS1 GDP добавляют в колонки 1-24 к 150 нл раствора соединения (конечное разведение в анализе 1: 100, конечная концентрация ДМСО 1%).

Через 30 минут инкубации 5 мкл смеси шариков добавляют в колонки 1-23. Планшеты хранят при комнатной температуре в затемненном инкубаторе. После 60-минутной инкубации сигнал измеряют с помощью многоканального ридера PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader с использованием технических

характеристик AlphaScreen от PerkinElmer. Каждый планшет содержит следующие контроли:

- разбавленный ДМСО + смесь KRAS::SOS1 GDP + смесь шариков
- разбавленный ДМСО + смесь KRAS::SOS1 GDP

5 Расчет результата:

Значения IC₅₀ рассчитывают и анализируют с использованием 4-х параметрической логистической модели.

Таблицы приведенных в качестве примеров соединений, раскрытых в данном документе, содержат значения IC₅₀, определенные с использованием вышеуказанного анализа.

Анализ пролиферации клеток

Анализ пролиферации клеток используют для исследования эффективности, с которой соединения ингибируют SOS1-опосредованную пролиферацию, рост и апоптоз раковых клеточных линий *in vitro*. Это демонстрирует молекулярный способ действия соединения. Низкие значения IC₅₀ указывают на высокую эффективность соединений-ингибиторов SOS1 в данном режиме анализа. В частности, наблюдают, что соединения-ингибиторы SOS1 демонстрируют мощное ингибиторное действие на пролиферацию мутантных раковых клеточных линий KRAS человека, и не демонстрируют его в отношении мутантных раковых клеточных линий BRAF V600E или независимых раковых клеточных линий дикого типа KRAS человека. Это подтверждает, что молекулярный способ действия соединений-ингибиторов SOS1 является селективно нацеленным на раковые клетки, зависящие от функции белков семейства RAS.

25 Анализ пролиферации клеток проводят в условиях трехмерного (3D) независимого от якорной подложки мягкого агара со следующими клеточными линиями человека:

NCI-H358: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с мутацией KRAS G12C;

30 PC-9: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с KRAS дикого типа и мутацией EGFR del 19;

NCI-H1792: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с мутацией KRAS G12C;

SW900: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с мутацией KRAS G12V;

A-549: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с мутацией KRAS G12S;

5 NCI-H2122: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с мутацией KRAS G12C;

NCI-H520: немелкоклеточный рак легких (NSCLC) человека с KRAS дикого типа; MIA PaCa-2: клетка рака поджелудочной железы (PAC) человека с мутацией KRAS G12C;

10 DLD-1: рак толстой кишки человека с мутацией KRAS G13D;

A-375: меланомный рак человека с KRAS дикого типа, но мутация BRAFV600E, которую используют как клеточную линию, является не отвечающей на следование лечению соединением-ингибитором SOS1;

15 Все клеточные линии, кроме PC-9, можно приобрести у American Type Culture Collection (ATCC). PC-9 можно приобрести у European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECACC).

Используемые материалы:

96-луночные планшеты со сверхнизкой степенью связывания от Corning (CLS2474-24EA);

20 4 % агарозного геля 1 x жидкость 40 мл от Gibco (18300-012);

RPMI-1640 Medium (ATCC® 30-2001™);

Leibovitz's L-15 (Gibco, Cat№ 11415);

F-12K (ATCC, Catalog No. 30-2004);

25 DMEM (Lonza BE12-604F); фетальная бычья сыворотка (FBS) от HyClone (SH30071.03);

Alamar Blue от Invitrogen (DAL1100CSTM1)

Культура клеток:

30 Клетки NCI-H358 (ATCC HTB-182), клетки DLD-1 (ATCC CCL-221), клетки NCI-H520 (ATCC HTB-182), клетки PC-9 (ECACC 90071810), клетки NCI-H1792 (ATCC CRL-5895) и клетки NCI-H2122 (ATCC CRL-5985) выращивают в культуральных флаконах (175 см²) с использованием среды RPMI. Клетки SW900 (ATCC HTB-59) выращивают в среде Лейбовиц L-15, клетки A-549 (ATCC CCL-185) выращивают в среде F12K, клетки MIA PaCa-2 (ATCC CRL-1420) и A-375 (ATCC-CRL-1619) выращивают в среде DMEM. Культуральная

среда для всех перечисленных клеточных линий дополняется 10% FBS.

Культуры инкубируют при 37 °C и 5% CO₂ во влажной атмосфере, с изменением среды или субкультивированием, выполняемым 2-3 раза в неделю. Клетки SW900 культивируют без добавления CO₂.

5 *Условия анализа:*

Схема анализа состоит из следующего:

- Нижний слой, состоящий из 90 мкл среды, включающей 1.2 % агарозы
- Клеточный слой, состоящий из 60 мкл среды, включающей 0.3 % агарозы
- Верхний слой, состоящий из 30 мкл среды, включающей тестовые

10 соединения (без агарозы)

Для приготовления нижнего слоя 4% агарозы (нагретой с помощью микроволнового излучения) смешивают с культуральной средой (включая 2% FBS для всех клеточных линий, кроме SW900, для SW900 для достижения роста клеток использовали 10% FCS) до конечного разведения 1,2. % агарозы в среде.

15 Каждую лунку заполняют 90 мкл суспензии нижнего слоя и охлаждают до комнатной температуры в течение 1 ч. Для клеточного слоя клетки трипсинизируют, подсчитывают и высевают в 60 мкл культуральной среды (2% FBS), включая 0,3% агарозы (1500 клеток на лунку). После охлаждения до комнатной температуры в течение 1 ч планшеты инкубируют в течение ночи при
20 37 °C и 5% CO₂ во влажной атмосфере. На следующий день соединения (30 мкл серийных разведений) добавляют в трех экземплярах. Концентрация тестируемых соединений охватывает диапазон от 10 микромоля до 0,13 наномолярного минимума. Соединения (запас: 10 мм в 100% ДМСО) разбавляют в среде. Клетки инкубируют при 37 °C и 5% CO₂ во влажной атмосфере в
25 течение 14 дней.

Детектирование:

20 мкл/лунку суспензии AlamarBlue добавляют в каждую лунку и инкубируют 4-24 часов в инкубаторе. Интенсивность флуоресценции определяют с использованием флуоресцентного ридера (2030 VICTOR X5, Perkin
30 Elmer). Длина волны возбуждения составляет 544/15 нм, излучение 590 нм.

Данные монотерапии устанавливают путем итеративного вычисления с использованием программы анализа сигмоидальной кривой (GraphPAD Prism) с переменным угловым коэффициентом Хилла для определения значений IC₅₀.

Анализ фосфорилирования ERK

Анализы фосфорилирования ERK используют для исследования эффективности, с которой соединения ингибируют SOS1-опосредованную сигнальную трансдукцию в мутантной раковой клеточной линии KRAS человека *in vitro*. Это демонстрирует молекулярный способ действия соединения путем вмешательства в каскад сигнальной трансдукции белков семейства RAS. Низкие значения IC₅₀ указывают на высокую эффективность соединений-ингибиторов SOS1 в данном режиме анализа. Наблюдается, что соединения-ингибиторы SOS1 демонстрируют ингибиторное действие на фосфорилирование ERK в мутантной раковой клеточной линии KRAS человека, таким образом подтверждая молекулярный способ действия соединений-ингибиторов SOS1 на сигнальную трансдукцию белков семейства RAS.

Анализы фосфорилирования ERK проводят с использованием следующих клеточных линий человека:

DLD-1 (ATCC CCL-221): рак толстой кишки человека с мутацией KRAS G13D;

Используемые материалы:

RPMI-1640 Medium (ATCC® 30-2001™)

Фетальная бычья сыворотка (FBS) от HyClone (SH30071.03)

Несущественные аминокислоты от Thermo Fischer Scientific (11140035)

Пируват от Thermo Fischer Scientific (11360039)

Глутамакс от Thermo Fischer Scientific (35050061)

384-луночные планшеты от Greiner Bio-One (781182)

Proxiplate™ 384 от PerkinElmer Inc. (6008280)

Набор для анализа AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) Assay Kit (ALSU-PERK-A500)

EGF от Sigma (E4127)

Акцепторная смесь: акцепторные шарики белка A от PerkinElmer (6760137M)

Донорная смесь: AlphaScreen стрептавидин-покрытые донорные шарики от PerkinElmer (6760002)

Траметиниб

Стауроспорин от Sigma Aldrich (S6942)

Схема анализа:

Клетки DLD-1 (ATCC CCL-221) высевают при 50000 клеток на лунку в 60 мкл RPMI с 10% FBS, несущественными аминокислотами, пируватом и глутамаксом в планшетах Greiner TC 384. Клетки инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре и затем инкубируют в течение ночи в инкубаторе при 37 °C и 5% CO₂ в увлажненной атмосфере. Затем добавляют раствор соединения 60 нл (10 мм маточного раствора ДМСО) с использованием устройства Labcyte Echo 550. Через 1 ч инкубации в вышеупомянутом инкубаторе добавляют 3 мкл эпидермального фактора роста (EGF, конечная концентрация 50 нг/мл). Через 10 минут среду удаляют, и клетки лизируют путем добавления 20 мкл 1,6-кратного буфера для лизиса из набора для анализа AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) с добавленными протеазными ингибиторами, 100 нм траметиниба + 100 нм стауроспорина. Через 20 минут инкубации при комнатной температуре при встряхивании 6 мкл каждого образца лизата переносят в 384-луночный Proxiplate и анализируют на pERK (Thr202/Tyr204) с помощью набора для анализа AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204). 3 мкл акцепторной смеси и 3 мкл донорной смеси добавляют при слабом освещении и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре в темноте перед измерением сигнала на планшет-ридере Perkin Elmer Envision с использованием настроек 384 AlphaScreen для Proxiplates. Данные устанавливают путем итеративного расчета с переменным угловым коэффициентом Хилла. Наклон сигмоидальной кривой устанавливается с использованием подгонки кривой по умолчанию для определения значений IC₅₀.

Таблица 25 показывает данные, полученные с помощью описанного анализа для выбора соединений (I) в соответствии с изобретением.

Таблица 25:

№	pERK [нМ]
I-21	113
I-23	111
I-37	61
I-38	33
I-39	62
I-45	47
I-49	81
I-52	96
I-53	74
I-57	63

№	pERK [нМ]
I-58	89
I-59	113
I-61	95
I-73	88
I-87	100
I-97	81
I-101	79
I-102	67
I-103	70
I-104	87

№	pERK [нМ]
I-106	113
I-108	77
I-119	70
I-121	93
I-123	118
I-124	85
I-126	51
I-130	38
I-156	57
I-157	104

№	pERK [нМ]
I-171	93

№	pERK [нМ]
I-176	120

№	pERK [нМ]
I-177	91

Анализ метаболической (микросомальной) стабильности:

Метаболический распад тестового соединения анализируют при 37 °С с помощью объединенных микросом печени (мышь (MLM), крысы (RLM) или человека (HLM)). Конечный инкубационный объем 74 мкл в каждый момент времени содержит буфер TRIS (pH 7,5; 0,1 М), хлорид магния (6,5 мМ), микросомальный белок (0,5 мг/мл для образцов мыши/крысы, 1 мг/мл для образцов человека) и тестовое соединение при конечной концентрации 1 мкм. После короткого преинкубационного периода при 37 °С реакции инициируют добавлением 8 мкл бета-никотинамид-адениндинуклеотидфосфата, восстановленной формы (NADPH, 10 мМ), и завершают путем переноса аликвоты в растворитель через разные моменты времени. Кроме того, независимый от NADPH распад контролируется в инкубациях без NADPH, которые прекращаются в последний момент времени добавлением ацетонитрила. Погашенные инкубации пеллетируют путем центрифугирования (1811 г, 5 мин). Аликвоту супернатанта анализируют с помощью ЖХ-МС/МС для количества исходного соединения.

Внутренний клиренс *in vitro* ($CL_{int,in vitro}$) рассчитывают, исходя из времени исчезновения тестового лекарственного средства во время микросомальной инкубации. Каждый график подгоняют к константе скорости элиминации первого порядка как $C(t) = C_0 \cdot \exp(-ke \cdot t)$, где $C(t)$ и C_0 - концентрация неизменяемого тестового лекарственного средства во время инкубации t и во время преинкубации, и ke является константой исчезновения неизменяемого лекарственного средства. Затем значения $CL_{int,in vitro}$ (мкл мин⁻¹ · количество белка) превращают в $CL_{int,in vitro}$ (мл мин⁻¹ · кг⁻¹) для всего тела. Данные $CL_{int,in vitro}$ масштабируются с использованием физиологических параметров. Для лучшего сравнения видов прогнозируемый клиренс выражают как процент кровотока в печени [% QH] у индивидуальных видов. В общем, высокая стабильность (соответствующая низкому % QH) соединений между видами является желательной.

Таблица 26 показывает данные метаболической стабильности, полученные с помощью описанного анализа для выбора соединений (I) в соответствии с изобретением.

Таблица 26:

№	MLM [%QH]	RLM [%QH]	HLM [%QH]
I-3	51	<23	<24
I-4	46	<23	<24
I-10	41	40	<24
I-13	<24	52	<24
I-14	26	56	27
I-25	<24	<23	<24
I-27	88	<23	<24
I-47	<24	29	24
I-50	<24	<23	<24
I-51	<24	49	<24
I-54	55	<23	<24
I-69	<24	40	<24
I-71	<24	<23	<24
I-78	<24	<23	<24
I-80	50	<23	<24
I-81	64	<23	<24
I-83	<24	42	<24
I-84	<24	29	<24
I-85	55	<23	24
I-86	33	<23	<24
I-88	<24	<23	24
I-90	<24	<23	<24
I-96	30	<23	<24
I-97	<24	<23	<24
I-98	<24	<23	<24
I-101	59	<23	36
I-128	<24	<23	29
I-161	44	<23	31
I-165	54	<23	<24
I-166	48	38	24
I-169	64	44	<24
I-170	51	37	<24
I-172	53	<23	<24

5

Анализ зависящего от времени ингибирования CYP3A4 (TDI 3A4):

Зависимое от времени ингибирование в отношении CYP3A4 анализируют в микросомах печени человека (0,02 мг/мл) с мидазоламом (15 мкм) в качестве субстрата. Тестовые соединения предварительно инкубируют в присутствии

NADPH с микросомами печени человека (0,2 мг/мл) при концентрации 25 мкМ в течение 0 мин и 30 мин. После преинкубации инкубат разбавляют 1:10 и добавляют субстрат мидазолам для основной инкубации (15 мин). Основную инкубацию гасят ацетонитрилом и образование гидрокси-мидазолама количественно определяют с помощью ЖХ/МС-МС. Образование гидрокси-мидазолама в результате преинкубации в течение 30 мин относительно образования в результате преинкубации в течение 0 мин используют в качестве отсчета. Значения менее 100% означают, что субстрат мидазолам метаболизируется в меньшей степени за 30-минутную преинкубацию по сравнению с 0-минутной преинкубацией. В целом, желательны низкие эффекты при 30-минутной преинкубации (соответствующие значениям, близким к 100%).

Таблица 27 показывает данные, полученные с помощью описанного анализа для выбора соединений (I) в соответствии с изобретением.

Таблица 27:

№	TDI 3A4 [%]
I-20	93
I-22	87
I-25	90
I-49	92
I-50	82
I-53	84
I-54	84
I-57	87

№	TDI 3A4 [%]
I-75	86
I-80	86
I-81	85
I-87	81
I-89	83
I-98	85
I-123	87
I-125	93

№	TDI 3A4 [%]
I-126	88
I-127	97
I-128	98
I-163	82
I-166	87
I-169	84
I-170	82
I-173	84

Определение потенциала влияния на нецелевые мишени.

Существуют определенные мишени (44), которые, как считается, все тесно связаны с побочными реакциями на лекарственные средства *in vivo*, на которые есть ссылки в публикации *Reducing safety-related drug attrition: use of in vitro pharmacological profiling*, Nature Review Drug Discovery 11, 909-922 (December 2012). Этот документ был совместным усилием нескольких групп по фармакологической безопасности крупных фармацевтических компаний с целью создания основной панели по исследованиям фармакологии *in vitro*. Eurofins Сергер (Франция) на коммерческих условиях предлагает измерение на своей панели SafetyScreen44™ Panel (которая включает эти нецелевые мишени) в качестве рационального первого шага в предварительных оценках безопасности.

Соединения (I) в соответствии с изобретением могут быть исследованы на этой панели для исследования потенциала влияния на нецелевые мишени.

Терапевтическое применение

Благодаря своим биологическим свойствам соединения, их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех вышеупомянутых форм могут быть пригодны для лечения заболеваний, характеризующихся чрезмерной или аномальной пролиферацией клеток, таких как злокачественное новообразование.

Например, следующие злокачественные новообразования, опухоли и другие пролиферативные заболевания, не ограничиваясь ими, можно подвергать лечению соединениями согласно изобретению:

рак/опухоли/карциномы головы и шеи: например, опухоли/карциномы/рак полости носа, околоносовых пазух, носоглотки, полости рта (включая губу, десну, альвеолярный отросток, ретромолярный треугольник, дно полости рта, язык, твердое небо, слизистую оболочку щеки), ротоглотки (включая основание языка, миндалину, миндаликовые дужки, мягкое небо, миндаликовую пазуху, стенку глотки), среднего уха, гортани (включая преддверие полости гортани, голосовую щель, подголосовую полость, голосовые связки), гортаноглотки, слюнных желез (включая малые слюнные железы);

рак/опухоли/карциномы легких: например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) (плоскоклеточная карцинома, веретеноклеточная карцинома, аденокарцинома, крупноклеточная карцинома, светлоклеточный рак, бронхоальвеолярный рак), мелкоклеточный рак легких (SCLC) (овсяноклеточный рак, промежуточноклеточный рак, комбинированный овсяноклеточный рак);

новообразования средостения: например, нейрогенные опухоли (включая нейрофибромому, нейрилемому, злокачественную шванному, нейросаркому, ганглионейробластому, ганглионевромому, нейробластому, феохромоцитому, параганглиому), герминогенные опухоли (включая семиному, тератому, несеминную опухоль), опухоли тимуса (включая тимому, тимолипому, карциному тимуса, карциноид тимуса), мезенхимальные опухоли (включая фибромому, фибросаркому, липому, липосаркому, миксому, мезотелиому, лейомиому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, ксантогранулому, мезенхимому,

гемангиому, гемангиоэндотелиому, гемангиоперицитому, лимфангиому, лимфангиоперицитому, лимфангиомиому);

раковые/опухоли/карциномы желудочно-кишечного (ЖК) тракта: например, опухоли/карциномы/рак пищевода, желудка (рак желудка), поджелудочной железы, печени и жёлчных протоков (включая гепатоцеллюлярную карциному (НСС), например НСС у детей, фиброламельлярную НСС, комбинированную НСС, веретенчатую НСС, светлоклеточную НСС, гигантоклеточную НСС, карциносаркому НСС, склерозирующую НСС, гепатобластому, холангиокарциному, холангиоцеллюлярную карциному, цистаденокарциному печени, ангиосаркому, гемангиоэндотелиому, лейомиосаркому, злокачественную шванному, фибросаркома, опухоль Клацкина), желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, тонкой кишки (включая двенадцатиперстную кишку, тощую кишку, подвздошную кишку), толстой кишки (включая слепую кишку, ободочную кишку, прямую кишку, анальное отверстие; колоректальный рак, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST)), мочеполовой системы (включая почки, например, почечная лоханка, почечно-клеточный рак (RCC), нефробластома (опухоль Вильмса), гипернефрома, опухоль Гравитца; мочеточника; мочевого пузыря, например, рак мочевого протока, рак уретеля; уретры, например, дистального, бульбо-мембранозного, простатического отдела; предстательной железы (андроген-зависимый, андроген-независимый, кастрационно-резистентный, гормон-независимый, гормонорефрактерный рак), рак полового члена);

рак/опухоли/карциномы яичка: например, семиномы, несемиомные опухоли,

Гинекологические рак/опухоли/карциномы: например, опухоли/карциномы/рак яичника, маточной трубы, брюшины, шейки матки, вульвы, влагалища, тела матки (включая эндометрий, дно матки);

рак/опухоли/карциномы молочной железы: например, маммарная карцинома (инфильтративно-протоковая, коллоидная, инвазивная дольковая, тубулярная, аденокистозная, папиллярная, медуллярная, слизеобразующая карцинома), гормон-рецептор-положительный рак молочной железы (эстрогенный-рецептор-положительный рак молочной железы, прогестерон-рецептор-положительный рак молочной железы), Her2-положительный рак

молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, болезнь Педжета молочной железы;

рак/опухоли/карциномы эндокринной системы: например, опухоли/карциномы/рак эндокринных желез, щитовидной железы (карциномы/опухоли щитовидной железы; папиллярные, фолликулярные, анапластические, медуллярные), паращитовидной железы (карцинома/опухоль паращитовидных желез), коры надпочечников (карцинома/опухоли коры надпочечников), питуитарной железы (включая пролактиному, краниофарингиому), тимуса, надпочечников, шишковидной железы, каротидного тела, опухоли островков поджелудочной железы, параганглия, эндокринные опухоли поджелудочной железы (PNET; нефункциональные PNET, опухоль из PP-клеток, гастринома, инсулинома, ВИПома, глюкагонома, соматостатинома, опухоль, приводящая к повышению секреции рилизинг-фактора гормона роста, АСТНома), карциноидные опухоли;

саркомы мягких тканей: например, фибросаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, саркома Капоши, гломусная опухоль, гемангиоперицитомы, синовиальная саркома, гигантоклеточная опухоль сухожильных влагалищ, солитарная фиброзная опухоль плевры и брюшины, диффузные мезотелиомы, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (MPNST), зернисто-клеточная опухоль, светлоклеточная саркома, меланоцитарная шваннома, плексосаркома, нейробластома, ганглионевробластома, нейроэпителиома, внескелетная саркома Юинга, параганглиома, внескелетная хондросаркома, внескелетная остеосаркома, мезенхимома, альвеолярная мягкотканная саркома, эпителиоидная саркома, экстраренальная рабдоидная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная опухоль;

саркомы кости: например, миелома, ретикулярно-клеточная саркома, хондросаркома (включая центральную, периферическую, светлоклеточную, мезенхимальную хондросаркому), остеосаркома (включая паростальную, периостальную, высокозлокачественную поверхностную, мелкоклеточную, радиоиндуцированную остеосаркому, саркому Педжета), опухоль Юинга, злокачественная гигантоклеточная опухоль, адамантинома, (фиброзная) гистиоцитома, фибросаркома, хордома, мелкокруглоклеточная саркома,

гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитома, остеохондрома, остеоидная остеома, остеобластома, эозинофильная гранулёма, хондробластома;

мезотелиома: например, мезотелиома плевры, мезотелиома брюшины;

раковые заболевания кожи: например, базальноклеточная карцинома,

5 плоскоклеточная карцинома, карцинома из клеток Меркеля, меланома (включая меланому кожи, поверхностную распространяющуюся меланому, лентиго-меланому, акральную лентигинозную меланому, очаговую меланому, интраокулярную меланому), актинический кератоз, рак век;

10 неоплазмы центральной нервной системы и головного мозга: например, астроцитомы (церебральная, мозжечковая, диффузная, фибриллярная, анапластическая, пилоцитарная, протоплазматическая, гемистоцитарная), глиобластома, глиомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, эпендимобластомы, опухоли хориоидного сплетения, медуллобластомы, менингиомы, шванномы, гемангиобластомы, гемангиомы, гемангиоперицитомы, 15 невромы, ганглионевромы, нейробластомы, ретинобластомы, невриномы (например, слухового нерва), опухоли оси позвоночника;

лимфомы и лейкомии: например, В-клеточные неходжкинские лимфомы (NHL) (включая следующие: мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), лимфоплазмоцитоидная лимфома (LPL), мантийноклеточная лимфома (MCL), 20 фолликулярная лимфома (FL), диффузная крупноклеточная лимфома (DLCL), лимфома Беркитта (BL)), Т-клеточные неходжкинские лимфомы (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточную лейкомию/лимфому взрослых (ATLL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL)), лимфобластная Т-клеточная 25 лимфома (Т-LBL), Т-клеточная лимфома взрослых, лимфобластная В-клеточная лимфома (В-LBL), иммуноцитомы, хроническая В-клеточная лимфоцитарная лейкомия (В-CLL), хроническая Т-клеточная лимфоцитарная лейкомия (Т-CLL), В-клеточная лимфоцитарная лимфома (В-SLL), кожная Т-клеточная лимфома (СТСХ), первичная лимфома центральной нервной системы (PCNSL), 30 иммунобластома, болезнь Ходжкина (HD) (включая нодулярную с лимфоидным преобладанием лимфому Ходжкина (NLPHD), нодулярный склероз HD (NSHD), смешанно-клеточную HD (MCHD), богатую лимфоцитами классическую HD, лимфоцитарную HD (LDHD)), лейкоз из больших зернистых лимфоцитов (LGL), хронический миелогенный лейкоз (СМL), острый миелогенный/миелоидный

лейкоз (AML), острый лимфатический/лимфобластный лейкоз (ALL), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный/ лимфатический лейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), волосато-клеточный лейкоз, хроническая миелогенная/ миелоидная лейкемия (СML), миелома, плазмоцитома, множественная миелома (MM), плазмоцитома, миелодиспластические синдромы (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML);

злокачественные новообразования без выявленного первичного очага (CUP);

10 Подразумевается, что все упомянутые выше злокачественные новообразования/опухоли/карциномы, которые характеризуются своим специфическим местоположением/происхождением в организме, включают как первичные опухоли, так и метастатические опухоли, происходящие из них.

15 Все злокачественные новообразования/опухоли/карциномы, упомянутые выше, могут также дифференцироваться по их гистопатологической классификации:

Рак эпителия, например, плоскоклеточная карцинома (SCC) (карцинома *in situ*, поверхностно-инвазивная, веррукозная карцинома, псевдосаркома, анапластическая, переходно-клеточная, лимфоэпителиальная карцинома), аденокарцинома (AC) (высокодифференцированная, муцинозная, папиллярная, плейоморфная гигантоклеточная, дуктальная, мелкоклеточная, перстневидно-клеточная, веретенноклеточная, светлоклеточная, овсяно-клеточная, коллоидная, аденосквамозная, мукоэпидермоидная, аденоидная кистозная), муцинозная цистаденокарцинома, ацинозно-клеточная карцинома, крупноклеточная карцинома, мелкоклеточная карцинома, нейроэндокринные опухоли (мелкоклеточная карцинома, параганглиома, карциноид); онкоцитарная карцинома;

Неэпителиальный рак, например, саркомы (фибросаркома, хондросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, гемангиосаркома, гигантоклеточная саркома, лимфосаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, нейрофибросаркома), лимфома, меланома, герминогенные опухоли, гематологические неоплазмы, смешанные и недифференцированные карциномы;

Соединения изобретения могут быть использованы в схемах лечения в контексте терапии первой линии, второй линии или любых дальнейших линий лечения.

5 Соединения изобретения могут быть использованы для предотвращения, кратковременного или длительного лечения вышеуказанных заболеваний, необязательно также в сочетании с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством.

10 Конечно, вышеупомянутое также включает использование соединений изобретения в различных способах лечения вышеуказанных заболеваний путем введения терапевтически эффективной дозы пациенту, если он в этом нуждается, а также использование этих соединений для изготовления лекарственных средств для лечения таких заболеваний, а также фармацевтические композиции, включающие такие соединения изобретения, а также получение и/или

15 изготовление лекарственных средств, включающие такие соединения, и т.п..

Комбинации с активными веществами

Соединения могут быть использованы сами по себе или в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами, такими как современные или стандартные соединения, такие как, например, ингибиторы пролиферации клеток, антиангиогенные вещества, стероиды или

20 иммуномодуляторы/ ингибиторы иммунных контрольных точек, и т.п..

Фармакологически активные вещества, которые можно вводить в комбинации с соединениями в соответствии с изобретением, включают, не ограничиваясь ими, гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, ацетат мегестрола, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоклутетимид, ацетат ципротерона, финастерид, ацетат бусерелина, флудрокортисон, флуоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, экземестан, атаместан), агонисты и антагонисты LHRH (например, ацетат гозерелина, лупролид), ингибиторы факторов роста и/или их

30 соответствующих рецепторов (факторов роста, таких как, например, фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста человека (HER, например, HER2, HER3, HER4) и фактор роста гепатоцитов (HGF) и/или

их соответствующие рецепторы), ингибиторами являются, например, антитела к фактору роста, антитела к рецептору фактора роста и ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, цетуксимаб, гефитиниб, афатиниб, нинтеданиб, иматиниб, лапатиниб, бозутиниб, бевацизумаб и трастузумаб);

5 антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил (5-FU), рибонуклеозидные и дезоксирибонуклеозидные аналоги, капецитабин и гемцитабин, пуриновые и аденозиновые аналоги, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ага С), флударабин); противоопухолевые антибиотики

10 (например, антрациклины, такие как доксорубицин, доксил (пегилированный липосомальный доксорубицин гидрохлорид, миоцет (непегилированный липосомальный доксорубицин), даунорубицин, эпирубицин и идарубицин, митомицин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин);

15 алкилирующие агенты (например, эстрамустин, меклоретамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие как, например, кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как, например, винбластин, виндезин, винорелбин и винкристин; и таксаны, такие

20 как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (например, тасхинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК, PARP-ингибиторы, ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как, например, этопозид и этопифос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин/треонинкиназы (например, ингибиторы PDK

25 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы АКТ, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, ингибиторы аврора-киназы), ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибиторы PTK2/FAK), ингибиторы взаимодействия

30 белок-белок (например, активатор IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3, ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R, агонисты TRAILR2, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bcl-2, ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролимус,

ридафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза андрогенов, ингибиторы андрогеновых рецепторов, ингибиторы DNMT, ингибиторы HDAC, ингибиторы ANG1/2, ингибиторы CYP17, радиофармацевтические вещества, протеасомные ингибиторы, иммунотерапевтические агенты, такие как ингибиторы иммунных контрольных точек (например, CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3 и TIM3 связывающие молекулы/иммуноглобулины, такие как, например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб), усилители ADCC (антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности) (например, анти-CD33-антитела, анти-CD37-антитела, анти-CD20-антитела), рекрутеры Т-клеток (например, биспецифичные рекрутеры Т-клеток (BiTEs®), такие как, например, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19), PSMA x CD3), противоопухолевые вакцины и различные химиотерапевтические агенты, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон, интерферон альфа, лейковорин, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфирин.

15 Когда два или большее количество веществ или элементов должно использоваться как часть комбинированного режима лечения, их можно вводить одним и тем же путем введения или разными способами введения, по сути в одно и то же время (то есть одновременно, параллельно) или в разное время (например, поэтапно, последовательно, поочередно, непрерывно, или в соответствии с любым другим чередующимся режимом).

20 Когда вещества или элементы должны вводиться одновременно по одному и тому же пути введения, их можно вводить как разные фармацевтические составы или композиции или как часть комбинированного фармацевтического состава или композиции. Также, когда два или большее количество активных веществ или элементов должны использоваться как часть комбинированного режима лечения, каждое из веществ или элементов можно вводить в одном и том же количестве и в соответствии с одним и тем же режимом, который используется, когда соединение или элемент применяют самостоятельно, и такое комбинированное использование может или не может привести к синергетическому эффекту. Однако, когда комбинированное использование двух или большего количества активных веществ или элементов приводит к синергетическому эффекту, также возможно уменьшить количество вводимых одного, нескольких или всех веществ или элементов, при этом все еще достигая желаемого терапевтического действия. Это может, например, быть полезным для

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

5 Разумеется, вышеупомянутое включает в себя получение и способы получения соединений для комбинированного использования с вышеуказанными компонентами в комбинации. Также включены получение и способы получения указанных выше компонентов в комбинации для комбинированного применения с соединениями.

10 Кроме того, изобретение также охватывает наборы, которые включают по меньшей мере одно соединение изобретения и один или несколько других компонентов, выбранных из группы, которая включает другие лекарственные средства, используемые для лечения заболеваний и нарушений, как описано выше, и устройства, описанные ниже.

15 *Составы*

 Подходящие препараты для введения соединений изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники и включают в себя, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, капли, растворы, в частности растворы для инъекций (п/к, в/в, в/м) и инфузий
20 (инъекционные растворы) - эликсиры, сиропы, саше, эмульсии, ингаляционные препараты или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного соединения(й) должно составлять от 0,1 до 90 масс.%, предпочтительно от 0,5 до 50 масс.% композиции в целом, то есть количество, достаточное для достижения дозировки, указанной ниже. Указанные дозы при
25 необходимости могут назначаться несколько раз в день.

 Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного(ых) вещества(веществ) с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, носителями, дезинтегрантами, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связывающими веществами и/или
30 смазывающими веществами. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

 Таблетки с покрытием могут быть получены соответственно путем нанесения на ядра, изготовленные по аналогии с таблетками, веществ, обычно используемых для покрытий таблеток, например, коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, титана диоксида или сахара. Для достижения

отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро может также состоять из ряда слоев. Аналогично покрытие для таблетки может состоять из ряда слоев для достижения отсроченного высвобождения, возможно, с использованием наполнителей, упомянутых выше для таблеток.

5 Сиропы или эликсиры, содержащие активные вещества или их комбинации в соответствии с изобретением, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например, ароматизатор, такой как ванилин или экстракт одиапазона. Они могут также
10 содержать суспензионные адъюванты или загустители, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, смачивающие вещества, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксibenзоаты.

 Растворы для инъекций и инфузий готовят обычным способом, например, путем добавления изотонных агентов, консервантов, таких как п-
15 гидроксibenзоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, необязательно с использованием эмульгаторов и/или диспергаторов, в то время как при использовании воды в качестве разбавителя, например, органические растворители можно
20 необязательно использовать в качестве сольватирующих агентов или растворяющих добавок, и переносят в инъекционные флаконы или ампулы или инфузионные флаконы.

 Капсулы, содержащие одно или несколько активных веществ или комбинации активных веществ, могут, например, быть приготовлены путем
25 смешивания активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбитол, и упаковки их в желатиновые капсулы.

 Подходящие суппозитории могут быть изготовлены, например, путем смешивания с носителями, предоставленными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или их производные.

 Наполнители, которые могут быть использованы, включают, например,
30 воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, натуральные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические

минеральные порошки (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные растворы, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Препараты вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или трансдермальным путем, наиболее предпочтительно пероральным путем. Таблетки для перорального применения, конечно, могут содержать, помимо вышеупомянутых носителей, добавки, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п.. Кроме того, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут одновременно использоваться для процесса таблетирования. В случае водной суспензии активные вещества могут сочетаться с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к упомянутым выше наполнителям.

Для парентерального применения могут использоваться растворы активных веществ с подходящими жидкими носителями.

Диапазон дозировки соединений формулы (I), применяемой в сутки, обычно составляет от 1 мг до 2000 мг, предпочтительно от 150 до 1000 мг.

Дозировка для внутривенного применения составляет от 1 мг до 1000 мг с разными скоростями инфузии, предпочтительно между 5 мг и 500 мг с разными скоростями инфузии.

Однако, иногда может потребоваться отклонение от указанного количества, в зависимости от массы тела, возраста, пути введения, тяжести заболевания, индивидуальной реакции на препарат, природы его состава, и времени или интервала, в течение которого вводят препарат (непрерывное или прерывистое лечение с одной или несколькими дозами в день). Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать дозу, которая меньше минимальной дозы, указанной выше, тогда как в других случаях может быть превышен верхний предел. При введении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение дня.

Следующие примеры составов иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его объем:

Примеры фармацевтических составов

5	<u>А) Таблетки</u>	<u>в перерасчете на таблетку</u>
	активное вещество в соответствии с формулой (I)	100 мг
	лактоза	140 мг
	кукурузный крахмал	240 мг
	поливинилпирролидон	15 мг
10	стеарат магния	5 мг
		=====
		500 мг

Тонко измельченное активное вещество, лактозу и некоторое количество кукурузного крахмала смешиваются вместе. Смесь просеивают, затем
 15 увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, замешивают, подвергают влажному гранулированию и сушат. Гранулы, оставшееся количество кукурузного крахмала и стеарат магния просеивают и смешивают. Смесь прессуют для получения таблеток подходящей формы и размера.

20	<u>В) Таблетки</u>	<u>в перерасчете на таблетку</u>
	активное вещество в соответствии с формулой (I)	80 мг
	лактоза	55 мг
	кукурузный крахмал	190 мг
	микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
25	поливинилпирролидон	15 мг
	карбоксиметилкрахмал натрия	23 мг
	стеарат магния	2 мг
		=====
		400 мг

30 Тонко измельченное активное вещество, некоторое количество кукурузного крахмала, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают вместе, смесь просеивают и обрабатывают оставшимся кукурузным крахмалом и водой с образованием гранулята, который сушат и просеивают.

Добавляют карбоксиметилкрахмал натрия и стеарат магния и смешивают в смеси, которую прессуют в таблетки подходящего размера.

С) Таблетки в перерасчете на таблетку

5	активное вещество в соответствии с формулой (I)	25 мг
	лактоза	50 мг
	микrokристаллическая целлюлоза	24 мг
	стеарат магния	1 мг
		<hr/>
10		100 мг

Активное вещество, лактозу и целлюлозу смешивают вместе. Смесь просеивают, затем либо увлажняют водой, замешивают, подвергают влажному гранулированию и сушат, или подвергают сухому гранулированию, или непосредственно в конце смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетки подходящей формы и размера. При влажном гранулировании добавляют дополнительно лактозу или целлюлозу и стеарат магния и смесь прессуют для получения таблеток подходящей формы и размера.

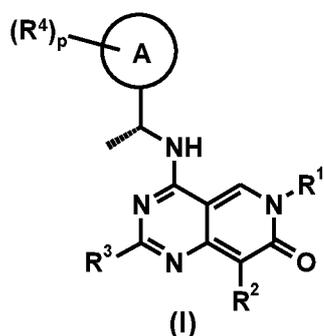
D) Раствор в ампулах

20	активное вещество в соответствии с формулой (I)	50 мг
	хлорид натрия	50 мг
	вода для инъекции	5 мл

Активное вещество растворяют в воде при его собственном значении рН или необязательно при значении рН от 5,5 до 6,5, и добавляют хлорид натрия, чтобы сделать его изотоническим. Полученный раствор фильтруют без пирогенов, а фильтрат в асептических условиях переносят в ампулы, которые затем стерилизуют и герметизируют путем плавки. Ампулы содержат 5 мг, 25 мг и 50 мг активного вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5 где

R^1 представляет собой R^{a1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)_2R^{c1}$, $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$ и $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)OR^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-S(O)_2R^{e1}$, $-S(O)_2NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ и $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(O)OR^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил;

5 R^2 выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил и галоген;

R^3 выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и C_{1-4} галогеналкил;

10 кольцевая система **A** выбрана из группы, которая включает C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероциклил;

p означает 1, 2 или 3;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} алкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил, гидрокси- C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом, 3-6-членный гетероциклил, замещенный гидрокси, галоген, $-NH_2$, $-SO_2-C_{1-4}$ алкил и двухвалентный заместитель $=O$, причем $=O$ может быть только заместителем в неароматическом кольце;

или его соль.

20

2. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 представляет собой R^{a1} ;

25 R^{a1} выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный

гетероциклил, С₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d1}** и/или **R^{e1}**;

каждый **R^{d1}** независимо выбран из группы, которая включает –OR^{e1}, –NR^{e1}R^{e1}, галоген, –CN, –C(O)R^{e1}, –C(O)OR^{e1} и –C(O)NR^{e1}R^{e1};

5 каждый **R^{e1}** независимо выбран из группы, которая включает водород, С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, С₃₋₁₀циклоалкил, С₄₋₁₀циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, С₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил.

3. Соединение или соль по п. 2, где

10 **R¹** представляет собой **R^{a1}**;

R^{a1} выбран из группы, которая включает С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, С₃₋₁₀циклоалкил, С₄₋₁₀циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, где С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, С₃₋₁₀циклоалкил, С₄₋₁₀циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены

15 одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b1}** и/или **R^{c1}**;

каждый **R^{b1}** независимо выбран из группы, которая включает –OR^{c1}, галоген и –C(O)NR^{c1}R^{c1};

каждый **R^{c1}** независимо выбран из группы, которая включает водород, С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, 3-10-членный гетероциклил, С₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, 3-10-членный гетероциклил, С₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены

20 одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d1}** и/или **R^{e1}**;

каждый **R^{d1}** независимо выбран из группы, которая включает –OR^{e1} и галоген;

25 каждый **R^{e1}** независимо выбран из группы, которая включает водород и С₁₋₆алкил.

4. Соединение или соль по п. 1, где

R¹ представляет собой **R^{a1}**;

30 **R^{a1}** выбран из группы, которая включает С₃₋₁₀циклоалкил и

С₄₋₁₀циклоалкенил, где С₃₋₁₀циклоалкил и С₄₋₁₀циклоалкенил оба необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b1}** и/или **R^{c1}**;

каждый **R^{b1}** независимо выбран из группы, которая включает –OR^{c1}, –NR^{c1}R^{c1}, галоген, –CN, –C(O)R^{c1}, –C(O)OR^{c1} и –C(O)NR^{c1}R^{c1};

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены

одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил.

5. Соединение или соль по п. 4, где

R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, галоген и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-8-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-8-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород и C_{1-6} алкил.

6. Соединение или соль по п. 5, где

R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, 5-6-членный гетероарил, фенил, галогенфенил, галоген, 3-6-членный гетероциклил, $-C(O)N(C_{1-4}алкил)_2$ и гидрокси.

7. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 выбран из группы, которая включает C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил.

8. Соединение или соль по п. 1, где

5 R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$ и $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$;

10 каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещены
15 одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая включает $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$ и $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая включает водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-10-членный
20 гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил.

9. Соединение или соль по п. 8, где

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными
25 заместителями, выбранными из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{6-10} арил.

10. Соединение или соль по п. 9, где

R^1 представляет собой 3-8-членный гетероциклил, необязательно
30 замещенный одним заместителем, выбранным из группы, которая включает C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{6-10} арил.

11. Соединение или соль по п. 1, где

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом.

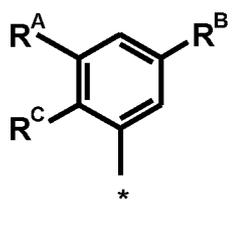
12. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 11, где
5 кольцевая система **A** выбрана из группы, которая включает C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил и 9-10-членный бициклический гетероцикл;

p означает 1 или 2;

каждый R^4 независимо выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклом, галоген и двухвалентный заместитель =O, причем =O может быть только заместителем в неароматическом кольце.

13. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 11, где

15 **A** вместе с **p** заместителями R^4 имеет подструктуру



R^A выбран из группы, которая включает C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, гидрокси- C_{1-4} алкил, гидрокси- C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклом, C_{3-6} циклоалкил, гидрокси- C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероцикл, 3-6-членный гидрокси-гетероцикл, галоген и $-SO_2-$ C_{1-4} алкил;

R^B выбран из группы, которая включает водород и $-NH_2$;

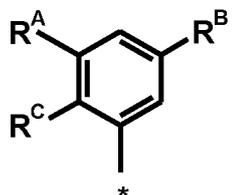
R^C выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и галоген;

или

25 R^A и R^C вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где 5-6-членный неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл и 5-6-членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена или оксо группой.

14. Соединение или соль по п. 13, где

A вместе с **p** заместителями **R⁴** имеет подструктуру



- 5 R^A выбран из группы, которая включает C_{1-4} галогеналкил, гидрокси-
 C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом;
 R^B представляет собой водород;
 R^C выбран из группы, которая включает водород, C_{1-4} алкил и фтор;
 или
 10 R^A и R^C вместе с атомами углерода, к которым они присоединены,
 образуют 5-6-членный неароматический карбоцикл, 5-6-членный
 неароматический гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, где 5-6-членный
 неароматический карбоцикл, 5-6-членный неароматический гетероцикл и 5-6-
 членный гетероарил необязательно замещены одним или несколькими атомами
 15 фтора или оксо группой.

15. Соединение по любому из пп. 1 – 14, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

- 20 16. Соединение по любому из пп. 1 – 14, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS и/или RAC1 имеет терапевтический эффект.

- 25 17. Соединение по любому из пп. 1 – 14, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

- 30 18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 15 - 17, где указанное соединение или соль вводят

перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

5 **19.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 15 - 17, где указанное соединение или соль вводят в комбинации с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

10 **20.** Способ лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, где ингибирование взаимодействия SOS1 и белка семейства RAS или RAC1 имеет терапевтический эффект, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 – 14, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

15 **21.** Способ лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 – 14, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

20 **22.** Способ по любому из пп. 20 и 21, где соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят перед, после или вместе с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом.

25 **23.** Способ по любому из пп. 20 и 21, где соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством по меньшей мере одного другого фармакологически активного вещества.

30 **24.** Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 18 и 19, или способ по любому из пп. 22 и 23, где по меньшей мере одно другое фармакологически активное вещество представляет собой ингибитор MEK и/или его мутанты.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 17 - 19, или способ по любому из пп. 21 - 23, где злокачественное новообразование выбрано из группы, которая включает рак поджелудочной железы, рак легких, колоректальный рак, холангиокарциному, множественную миелому, меланому, рак матки, рак эндометрия, рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз, рак мочевого пузыря, рак уротелия, рак желудка, рак шейки матки, плоскоклеточный рак головы и шеи, диффузную В-крупноклеточную лимфому, рак пищевода, хронический лимфолейкоз, печеночноклеточный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, глиобластому, рак почки и саркому.

26. Фармацевтическая композиция, которая включает соединение по любому из пп. 1 - 14, или его фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей.

27. Фармацевтический препарат который включает соединение по любому из пп. 1 – 14, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно (предпочтительно одно) другое фармакологически активное вещество.