

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038635**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.27

(21) Номер заявки
201891191

(22) Дата подачи заявки
2016.11.16

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **2-ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ХИНАЗОЛИНА, СОДЕРЖАЩИЕ ЗАМЕЩЕННУЮ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКУЮ ГРУППУ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/255,879; 62/340,291; 62/406,247**

(32) **2015.11.16; 2016.05.23; 2016.10.10**

(33) **US**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/US2016/062288**

(87) **WO 2017/087528 2017.05.26**

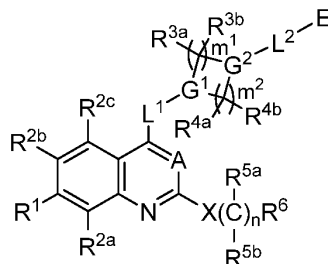
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРАКСИС ФАРМА ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
**Ли Ляньшэн, Фэн Цзюнь, Лун Юнь
Оливер, Лю Юань, У Тао, Жэнь
Пинда, Лю И (US)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) **WO-A1-2015054572
WO-A1-2016164675**

(57) Предусмотрены соединения, обладающие активностью ингибиторов G12C-мутантного белка KRAS. Соединения характеризуются следующей структурой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или пролекарство, где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , A, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , n, X и E являются такими, как определено в данном документе, и где по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H. Также предусмотрены способы, связанные с получением и применением таких соединений, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, и способы модуляции активности G12C-мутантного белка KRAS для лечения нарушений, таких как рак.

B1

038635

038635

B1

Предпосылки изобретения

Область техники.

Изобретение в целом относится к новым соединениям и способам их получения и применения в качестве терапевтических или профилактических средств, например для лечения рака.

Описание предшествующего уровня техники.

RAS представляет собой группу близкородственных мономерных глобулярных белков из 189 аминокислот (молекулярная масса 21 кДа), которые связаны с клеточной мембраной и которые связывают GDP или GTP. RAS действует как молекулярный переключатель. Если RAS содержит связанный GDP, то он находится в состоянии покоя или в выключенном состоянии и является "неактивным". В ответ на воздействие на клетку определенных стимулов, ускоряющих рост, индуцируется замена в RAS его связанного GDP на GTP. Со связанным GTP RAS является "включенным" и способен взаимодействовать с другими белками и активировать их (его "нижестоящие мишени"). Белок RAS сам по себе характеризуется очень низкой присущей ему способностью к гидролизу GTP обратно в GDP, переходя таким образом в выключенное состояние. Для выключения RAS требуются внешние белки, называемые активирующими GTP-азу белками (GAP), которые взаимодействуют с RAS и значительно ускоряют преобразование GTP в GDP. Любая мутация в RAS, которая влияет на его способность взаимодействовать с GAP или превращать GTP обратно в GDP, приводит к длительной активации белка и вследствие этого к длительному сигналу для клетки, указывающему ей продолжать рост и деление. Поскольку такие сигналы приводят к росту и делению клеток, то сверхактивная передача сигнала RAS может в конечном итоге привести к раку.

С точки зрения структуры белки RAS содержат домен G, который отвечает за ферментативную активность RAS - связывание гуаниновых нуклеотидов и гидролиз (реакция GTP-азы). Он также содержит С-концевое удлинение, известное как СААХ-бокс, которое может быть посттрансляционно изменено и отвечает за ориентирование белка к мембране. Домен G составляет примерно 21-25 кДа по размеру и содержит фосфатсвязывающую петлю (Р-петля). Р-петля представляет собой "карман", где нуклеотиды связываются с белком, и при этом она представляет собой жесткую часть домена с консервативными аминокислотными остатками, которые необходимы для связывания нуклеотидов и гидролиза (глицин 12, треонин 26 и лизин 16). Домен G также содержит так называемые области Switch I (остатки 30-40) и Switch II (остатки 60-76), оба из которых представляют собой динамические части белка, которые зачастую представлены в виде "подпружиненного" механизма из-за их способности переключаться между состоянием покоя и нагруженным состоянием. Ключевым взаимодействием является образование водородных связей треонином-35 и глицином-60 с γ -фосфатом GTP, которые поддерживают области Switch 1 и Switch 2 соответственно в их активной конформации. После гидролиза GTP и высвобождения фосфата два эти участка возвращаются до неактивной GDP-конформации.

Наиболее значимыми членами подсемейства RAS являются HRAS, KRAS и NRAS, в основном из-за вовлечения во многие типы рака. Однако существует множество других членов, в том числе

DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM;

MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAPIA; RAPIB; RAP2A;

RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B;

RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS и RRAS2.

Мутации в любой из трех основных изоформ генов RAS (HRAS, NRAS или KRAS) являются одними из самых распространенных явлений в онкогенезе человека. Обнаружено, что приблизительно 30% всех опухолей человека содержат некоторую мутацию в генах RAS. Примечательно, что мутации KRAS обнаруживают в 25-30% опухолей. Скорости онкогенной мутации, происходящей в членах семейства NRAS по сравнению с HRAS, являются значительно более низкими (соответственно 8 и 3%). Наиболее распространенные мутации KRAS обнаружены в остатках G12 и G13 в Р-петле и в остатке Q61.

G12C представляет собой частую мутацию гена KRAS (глицин-12 в цистеин). Данная мутация была обнаружена в приблизительно 13% случаях рака, приблизительно 43% случаях рака легкого и почти в 100% MYH-ассоциированного полипоза (наследственный синдром рака толстой кишки). Однако целенаправленное воздействие на данный ген малыми молекулами представляет собой первоочередную проблему.

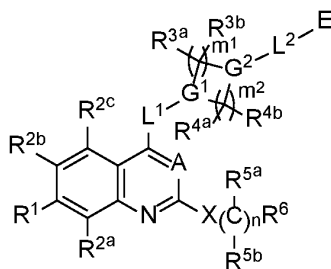
Соответственно, в то время как в данной области был достигнут прогресс, в уровне техники остается потребность в улучшенных соединениях и способах лечения рака, например путем ингибирования KRAS, HRAS или NRAS. Настоящее изобретение удовлетворяет данную потребность и обеспечивает дополнительные сопутствующие преимущества.

Краткое описание изобретения

Вкратце, в изобретении предусмотрены соединения, в том числе их стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли, таутомеры и пролекарства, которые способны модулировать G12C-мутантные белки KRAS, HRAS и/или NRAS. В некоторых случаях соединения выступают в качестве электрофилов, которые способны образовывать ковалентную связь с остатком цистеина в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Также предусмотрены способы применения таких соедине-

ний для лечения различных заболеваний или состояний, таких как рак.

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения, характеризующиеся следующей структурой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или пролекарство, где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , A, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , n, X и E являются такими, как определено в данном документе, и где по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H. В различных других вариантах осуществления также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений структуры (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака, при этом способ предусматривает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любое одно или более из соединений структуры (I), нуждающемуся в этом субъекту.

Другие предусмотренные способы включают способ регулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, при этом способ предусматривает приведение G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в реакцию с каким-либо из соединений структуры (I). В других вариантах осуществления также предусмотрен способ ингибирования пролиферации клеточной популяции, при этом способ предусматривает приведение клеточной популяции в контакт с каким-либо из соединений структуры (I).

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, опосредованного G12C-мутацией KRAS, HRAS или NRAS, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ предусматривает

определение того, имеется ли у субъекта G12C-мутация KRAS, HRAS или NRAS; и

если у субъекта определяют наличие G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS, то введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любое одно или более из соединений структуры (I).

В еще нескольких вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения меченого G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, при этом способ предусматривает приведение G12C-мутантного KRAS, HRAS или NRAS в реакцию с соединением структуры (I) с получением в результате меченого G12C-белка KRAS, HRAS или NRAS.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными со ссылкой на следующее подробное описание.

Краткое описание графических материалов

На фигурах идентичные номера для ссылок указывают на подобные элементы. Размеры и относительные положения элементов на фигурах необязательно начерчены в масштабе, и некоторые из этих элементов произвольно увеличены и расположены для улучшения читаемости фигуры. Кроме того, конкретные очертания изображенных элементов не предназначены для передачи какой-либо информации, касающейся действительного очертания конкретных элементов, а были выбраны только для облегчения распознавания на фигурах.

На фиг. 1 проиллюстрирована ферментативная активность RAS;

на фиг. 2 изображен путь передачи сигнала для RAS;

на фиг. 3 показаны некоторые распространенные онкогены, их соответствующий тип опухоли и суммарная частота мутаций (все опухоли).

Подробное описание

В следующем описании определенные конкретные подробности изложены с целью обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение может быть осуществлено на практике без этих подробностей.

Если контекст не требует иного, то во всем настоящем описании и формуле изобретения слово "содержать" и его вариации, например "содержит" и "содержащий", должны толковаться в открытом включающем смысле, т.е. как "в том числе без ограничения".

Во всем данном описании ссылка на "один вариант осуществления" или "вариант осуществления" означает, что конкретные признак, структура или характеристика, описанные в отношении варианта осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, все случаи появления фраз "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления" в различных местах во всем данном описании необязательно относятся к одному и тому же варианту осуществления. Более того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены каким-либо подходящим способом в одном или более вариантах осуществления.

Если не указано иное, то в контексте данного документа все технические и научные термины имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Применяемые в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если в контексте конкретно не указано другое.

"Амидинил" относится к радикалу формы $-(C=NR_a)NR_bR_c$, где каждый из R_a , R_b и R_c независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

"Амино" относится к радикалу $-NH_2$. "Аминилсульфон" относится к радикалу $-S(O)_2NH_2$. "Карбокси" или "карбоксил" относится к радикалу $-CO_2H$. "Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Гуанидинил" относится к радикалу формы $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$, где каждый из R_a , R_b , R_c и R_d независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

"Гидроксил" или "гидроксил" относится к радикалу $-OH$. "Имино" относится к заместителю $=NH$. "Нитро" относится к радикалу $-NO_2$. "Оксо" относится к заместителю $=O$. "Тиоксо" относится к заместителю $=S$.

"Алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, который является насыщенным или ненасыщенным (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), который имеет от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), предпочтительно от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Алкил предусматривает алкенилы (одна или более двойных углерод-углеродных связей) и алкинилы (одна или более тройных углерод-углеродных связей, например этинил и т.п.). "Амидинилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один амидинильный заместитель. "Гуанидинилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один гуанидинильный заместитель. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкильная, амидинилалкильная и/или гуанидинилалкильная группа необязательно замещена.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, которая является насыщенной или ненасыщенной (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен, этенилен, пропенилен, н-бутенилен, пропинилен, н-бутинилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной или двойной связи и к радикальной группе посредством одинарной или двойной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут представлять собой один атом углерода или любые два атома углерода в цепи. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкиленовая цепь необязательно замещена.

"Алкилциклоалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_d$, где R_b представляет собой циклоалкил, как определено в данном документе, и R_d представляет собой алкильный радикал, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано иное, алкилциклоалкильная группа необязательно замещена.

"Алкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. "Амидинилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один амидинильный заместитель на алкильной группе. "Гуанидинилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один гуанидинильный заместитель на алкильной группе.

"Алкилкарбониламинилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один алкилкарбониламинильный заместитель на алкильной группе. "Гетероциклилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один гетероциклильный заместитель на алкильной группе. "Гетероарилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один гетероарильный заместитель на алкильной группе. "Аминилалкилокси" относится к алкоксигруппе, содержащей по меньшей мере один заместитель формы $-NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил, на алкильной группе. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкокси-, амидинилалкилокси-, гуанидинилалкилокси-, алкилкарбониламинильная, гетероциклилалкилокси-, гетероарилалкилокси- и/или аминилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Алкоксиалкил" относится к радикалу формулы $-R_bOR_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода, и R_b представляет собой алкиленовый радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкоксиалкильная группа необязательно замещена.

"Алкоксикарбонил" относится к радикалу формулы $-C(=O)OR_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкоксикарбонильная группа необязательно замещена.

"Алкилфосфорил" относится к радикалу формулы $-P(=O)(R_a)$, где каждый R_a независимо представляет собой алкильный радикал, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкилфосфорильная группа необязательно замещена.

"Алкилфосфориламинил" относится к радикалу формулы $-NR_bP(=O)(R_a)$, где каждый R_a независимо представляет собой алкильный радикал, как определено выше, и R_b представляет собой H или алкильный радикал, как определено выше.

Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкилфосфориламинильная группа необязательно замещена.

"Арилокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой арильный радикал, как определено в данном документе. Если в данном описании конкретно не указано иное, то арилоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламинил" относится к радикалу формулы $-NHR_a$ или $-NR_aR_a$, где каждый R_a независимо представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. "Галогеналкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один галоген-заместитель на алкильной группе. "Гидроксиалкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один гидроксильный заместитель на алкильной группе. "Амидинилалкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один амидинильный заместитель на алкильной группе.

"Гуанидинилалкиламинильная" группа представляет собой алкиламинильную группу, содержащую по меньшей мере один гуанидинильный заместитель на алкильной группе. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкиламинильная, галогеналкиламинильная, гидроксиалкиламинильная, амидинилалкиламинильная и/или гуанидинилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Аминилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один аминильный заместитель ($-NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил). Аминильный заместитель может находиться на третичном, вторичном или первичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано иное, то аминилалкильная группа необязательно замещена.

"Аминилалкиламинил" относится к радикалу формулы $-NR_aR_b$, где R_a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R_b представляет собой аминилалкил.

Если в данном описании конкретно не указано иное, то аминилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Аминилалкокси" относится к радикалу формулы $-OR_aNH_2$, где R_a представляет собой алкилен. Если в данном описании конкретно не указано иное, то аминилалкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламинилалкокси" относится к радикалу формулы $-OR_aNR_bR_c$, где R_a представляет собой алкилен, а каждый из R_b и R_c независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, при условии, что один из R_b или R_c представляет собой C_1 - C_6 алкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкиламинилалкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкилкарбониламинил" относится к радикалу формулы $-NH(C=O)R_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкилкарбониламинильная группа необязательно замещена. Алкенилкарбониламинил представляет собой алкилкарбониламинил, содержащий по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Алкенилкарбониламинильная группа необязательно замещена.

"Алкилкарбониламинилалкокси" относится к радикалу формулы $-OR_bNH(C=O)R_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода, и R_b представляет собой алкилен. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкилкарбониламинилалкоксигруппа необязательно замещена.

"Алкиламинилалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один алкиламинильный заместитель. Алкиламинильный заместитель может находиться на третичном, вторичном или первичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкиламинилалкильная группа необязательно замещена.

"Аминилкарбонил" относится к радикалу формулы $-C(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b , независимо представляет собой H или алкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то аминилкарбонильная группа необязательно замещена.

"Алкиламинилкарбонил" относится к радикалу формулы $-C(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b неза-

висимо представляет собой Н или алкил, при условии, что по меньшей мере один из R_a или R_b представляет собой алкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то алкиламинилкарбонильная группа необязательно замещена.

"Аминилкарбонилалкил" относится к радикалу формулы $-R_cC(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой Н или алкил, и R_c представляет собой алкилен. Если в данном описании конкретно не указано иное, то аминилкарбонилалкильная группа необязательно замещена.

"Аминилкарбонилциклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_cC(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой Н или алкил, и R_c представляет собой циклоалкил. Если в описании конкретно не указано иное, то аминилкарбонилциклоалкильная группа необязательно замещена.

"Арил" относится к радикалу, представляющему собой карбоциклическую кольцевую систему, содержащую водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения арильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Арильные радикалы включают без ограничения арильные радикалы, полученные из ацсантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Если в данном описании конкретно не указано иное, то подразумевается, что термин "арил" или приставка "ар-" (например, в "аралкиле") подразумевает включение арильных радикалов, которые необязательно замещены.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и т.п. Если в данном описании конкретно не указано иное, то аралкильная группа необязательно замещена.

"Арилалкилокси" относится к радикалу формулы $-OR_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и т.п. Если в данном описании конкретно не указано иное, то арилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Арилалкиламинил" относится к радикалу формулы $-N(R_a)R_b-R_c$, где R_a представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил, R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например бензил, дифенилметил и т.п. Если в данном описании конкретно не указано иное, то арилалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Карбоксиалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой карбоксильную группу, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано иное, то карбоксиалкильная группа необязательно замещена.

"Цианоалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой цианогруппу, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано иное, то цианоалкильная группа необязательно замещена.

"Карбоциклический" или "карбоцикл" относится к кольцевой системе, где каждый из кольцевых атомов представляет собой углерод.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому карбоциклическому радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно содержащие от трех до десяти атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т.п. "Циклоалкенил" представляет собой циклоалкил, содержащий одну или более двойных углерод-углеродных связей в кольце. Если в данном описании конкретно не указано иное, то циклоалкильная (или циклоалкенильная) группа необязательно замещена.

"Цианоциклоалкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой циклоалкил, и R_c представляет собой цианогруппу, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано иное, то цианоциклоалкильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкиламинилкарбонил" относится к радикалу формулы $C(=O)NR_aR_b$, где каждый из R_a и R_b независимо представляет собой Н или циклоалкил, при условии, что по меньшей мере один из R_a или R_b представляет собой циклоалкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то циклоалкиламинилкарбонильная группа необязательно замещена.

"Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_d$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_d представляет собой циклоалкильный радикал, как определено выше. Если в данном описании конкретно не указано иное, то циклоалкилалкильная группа необязательно замещена.

"Конденсированный" относится к любой описанной в данном документе кольцевой структуре, ко-

торая конденсирована с существующей кольцевой структурой соединений по настоящему изобретению. Если конденсированное кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, то любой атом углерода в существующей кольцевой структуре, который становится частью конденсированного гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного кольца, заменяется атомом азота.

"Галогено" или "галоген" относится к бром, хлору, фтору или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галоген-радикалами, как определено выше, например трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

"Пергалогеналкил" представляет собой алкильный радикал, как определено выше, где каждый атом Н заменен галогеном. Если в данном описании конкретно не указано иное, то галогеналкильная группа необязательно замещена.

"Галогеналкокси" относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой галогеналкильный радикал, как определено в данном документе, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано иное, то галогеналкоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит в кольце от одного до двенадцати атомов углерода (например, от двух до двенадцати) и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероцикличный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные, спироциклические ("спиро-гетероциклил") и/или соединенные мостиковой связью кольцевые системы; и при этом атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале необязательно окислены; атом азота необязательно кватернизован; и при этом гетероциклический радикал частично или полностью насыщен. Примеры таких гетероциклических радикалов включают без ограничения диоксолан, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолин, имидазолин, имидазолидин, изотиазолидин, изоксазолидин, морфолин, октагидроиндол, октагидроизоиндол, 2-оксопиперазин, 2-оксопиперидин, 2-оксопирролидин, оксазолидин, пиперидин, пиперазин, 4-пиперидон, пирролидин, пирозолидин, хинуклидин, тиазолидин, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолин, тиаморфолин, 1-оксо-тиоморфолин и 1,1-диоксо-тиоморфолин. Если в данном описании конкретно не указано иное, "Гетероциклилокси" относится к гетероциклической группе, связанной с остальной частью молекулы посредством кислородной связи ($-O-$). "Гетероциклиламинил" относится к гетероциклической группе, связанной с остальной частью молекулы посредством азотной связи ($-NR_a$), где R_a представляет собой Н или C_1-C_6 алкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероциклическая, гетероциклилокси и/или гетероциклиламинильная группа необязательно замещена.

"N-гетероциклил" относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точкой присоединения гетероциклического радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероциклическом радикале. Если в данном описании конкретно не указано иное, то N-гетероциклическая группа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероциклилалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкилокси" относится к радикалу формулы $-OR_bR_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероциклилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероциклилалкиламинил" относится к радикалу формулы $-N(R_c)R_bR_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота, при этом R_c представляет собой Н или C_1-C_6 алкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероциклилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероарил" относится к радикалу, представляющему собой 5-14-членную кольцевую систему, содержащую атомы водорода, от одного до тринадцати кольцевых атомов углерода, от одного до шести кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут необязательно быть

окисленными; атом азота может быть необязательно кватернизованным. Примеры включают без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[6][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). "Гетероарилокси" относится к гетероарильной группе, связанной с остальной частью молекулы посредством кислородной связи (-O-). "Гетероариламинил" относится к гетероарильной группе, связанной с остальной частью молекулы посредством азотной связи (-NR_a-, где R_a представляет собой H или C₁-C₆алкил). Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероарильная, гетероарилокси и/или гетероариламинильная группа необязательно замещена.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точкой присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы является атом азота в гетероарильном радикале. Если в данном описании конкретно не указано иное, то N-гетероарильная группа необязательно замещена.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы -R_bR_f, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, то гетероарилалкильная группа необязательно замещена.

"Гетероарилалкилокси" относится к радикалу формулы -OR_bR_f, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероцикл, то гетероцикл необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероарилалкилоксигруппа необязательно замещена.

"Гетероарилалкиламинил" относится к радикалу формулы -NR_cR_bR_f, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_f представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероцикл, то гетероцикл необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота, и R_c представляет собой H или C₁-C₆алкил. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гетероарилалкилоксигруппа необязательно замещена. "Гидроксиалкил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один гидроксильный заместитель. Заместитель -ОН может находиться на первичном, вторичном или третичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гидроксиалкильная группа необязательно замещена. "Гидроксиалкиламинил" представляет собой алкиламинильные группы, содержащие по меньшей мере один -ОН-заместитель, который находится на первичном, вторичном или третичном углероде. Если в данном описании конкретно не указано иное, то гидроксиалкиламинильная группа необязательно замещена.

"Фосфат" относится к группе -OP(=O)(R_a)R_b, где R_a представляет собой OH, O⁻ или OR_c, и R_b представляет собой OH, O⁻, OR_c, или дополнительную фосфатную группу (например, с образованием ди- или трифосфата), где R_c представляет собой противоион (например, Na⁺ и т.п.).

"Фосфоалкокси" относится к алкоксигруппе, как определено в данном документе, которая замещена по меньшей мере одной фосфатной группой, как определено в данном документе. Если в данном описании конкретно не указано иное, то фосфоалкоксигруппа необязательно замещена.

"Тиоалкил" относится к радикалу формулы -SR_a, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено выше, содержащий от одного до двенадцати атомов углерода. Если в данном описании конкретно не указано иное, то тиоалкильная группа необязательно замещена.

В контексте данного документа термин "замещенный" означает любую из вышеприведенных групп (например, алкильная, алкиленовая, алкилциклоалкильная, алкокси, алкилфосфорильная, алкилфосфориламинильная, амидинилалкилокси, гуанидинилалкилокси, алкилкарбониламинилалкилокси, гетероциклалкилокси, гетероарилалкилокси, аминилалкилокси, алкоксиалкильная, алкоксикарбонильная, галогеналкиламинильная, гидроксиалкиламинильная, амидинилалкиламинильная, гуанидинилалкиламинильная, аминилалкильная, аминилалкиламинильная, аминилалкокси, алкиламинилалкоксиарилокси, алкиламинильная, алкилкарбониламинильная, алкиламинилалкильная, аминилкарбонильная, алкиламинилкарбонильная, алкилкарбониламинилалкокси, аминилкарбонилалкильная, аминилкарбонилциклоалкилалкильная, тиоалкильная, арильная, аралкильная, арилалкилокси, арилалкиламинильная, карбоксиалкильная, цианоалкильная, циклоалкильная, циклоалкилокси, циклоалкиламинильная, цианоциклоалкильная, циклоалкиламинилкарбонильная, циклоалкилалкильная, галогеналкильная, галогеналкокси, гетероциклалкильная, гетероциклалкокси, гетероцикламинильная, N-гетероциклалкильная, гетероциклалкильная,

гетероциклилалкилокси, гетероциклилалкиламилиновая, гетероарильная, N-гетероарильная, гетероарилалкильная, гетероарилалкилокси, гетероарилалкиламилиновая, гидроксилалкиламилиновая, фосфоалкокси и/или гидроксилалкильная), где по меньшей мере один атом водорода (например, 1, 2, 3 или все атомы водорода) заменен связью с атомом, отличным от водорода, таким как без ограничения атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиоловые группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в таких группах как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; а также другие гетероатомы в различных других группах. "Замещенный" также означает любую из вышеприведенных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью более высокого порядка (например, двойной или тройной связью) с гетероатомом, таким как кислород в оксо, карбонильной, карбоксильной и сложноэфирной группах; и азот в группах, таких как имины, оксиды, гидразоны и нитрилы. Например, термин "замещенный" включает любую из вышеприведенных групп, в которой один или более атомов водорода заменены $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ и $-SO_2NR_gR_h$. "Замещенный" также означает любую из вышеприведенных групп, в которой один или более атомов водорода заменены $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. В вышеприведенном, R_g и R_h являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламинил, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. "Замещенный", кроме того, означает любую из вышеприведенных групп, в которой один или более атомов водорода заменены связью с аминильной, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогеновой, алкильной, алкокси, алкиламинильной, тиоалкильной, арильной, аралкильной, циклоалкильной, циклоалкилалкильной, галогеналкильной, гетероциклильной, N-гетероциклильной, гетероциклилалкильной, гетероарильной, N-гетероарильной и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеприведенных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более из вышеприведенных заместителей.

"Электрофил" или "электрофильный фрагмент" представляет собой любой фрагмент, способный реагировать с нуклеофилом (например, фрагмент с неподеленной парой электронов, отрицательным зарядом, частично отрицательным зарядом и/или избытком электронов, например группа $-SH$). Как правило, электрофилы обеднены по электронам или содержат атомы, которые обеднены по электронам. В определенных вариантах осуществления электрофил несет положительный заряд или частичный положительный заряд, имеет резонансную структуру, которая несет положительный заряд, или частичный положительный заряд, или представляет собой фрагмент, в котором делокализация или поляризация электронов обеспечивает в результате один или более атомов, которые несут положительный заряд или частичный положительный заряд. В некоторых вариантах осуществления электрофилы содержат сопряженные двойные связи, например α,β -ненасыщенное карбонильное соединение или α,β -ненасыщенное тиокарбонильное соединение.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения, описанного в данном документе, которое является достаточным для осуществления предусмотренного применения, в том числе без ограничения лечения заболевания, как указано ниже. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от предусмотренного применения в лечении (*in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению, например, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., которые могут быть легко определены специалистом обычной квалификации в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая будет вызывать определенный ответ в клетках-мишенях, например снижение адгезии тромбоцитов и/или миграции клеток. Конкретная доза будет изменяться в зависимости от конкретных выбранных соединений, поддерживаемого режима дозирования, от того, вводят ли их в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую их вводят и физической системы доставки, в которой они содержатся.

В контексте данного документа "лечение" или "лечить" относится к подходу для получения положительных или требуемых результатов относительно заболевания, нарушения или медицинского состояния, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой подразумевают устранение или уменьшение интенсивности проявления подразумеваемого нарушения, подлежащего лечению. Также терапевтической пользы достигают путем устранения или уменьшения интенсивности проявления одного или более из физиологических симптомов, связанных с подразумеваемым нарушением, благодаря чему у субъекта наблюдают улучшение, несмотря на то что субъект все еще может быть поражен подразумеваемым нарушением. В определенных вариантах осуществления, для профилактической пользы, композиции вводят субъекту с риском развития конкретного заболевания или субъекту, у которого проявляется один или более из физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз данного заболевания, возможно, не был поставлен.

В контексте данного документа термин "терапевтический эффект" охватывает терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу, как описано выше. Профилактический эффект включает замедление или устранение возникновения заболевания или состояния, замедление или устранение начала проявления симптомов заболевания или состояния, снижение скорости, прекращение или обращения прогрессировать заболевания или состояния или любую их комбинацию.

В контексте данного документа термины "совместное введение", "введенный в комбинации с" и их грамматические эквиваленты охватывают введение двух или более средств животному, в том числе людям, с тем, чтобы и средства, и/или их метаболиты присутствовали у субъекта одновременно. Совместное введение предусматривает одновременное введение в отдельных композициях, введение в разные моменты времени в отдельных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения оснований.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными и которые образованы неорганическими кислотами, такими как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органическими кислотами, такими как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламная кислота, додецилсульфоновая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомаляновая кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, слизевая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, шавелевая кислота, пальмитиновая кислота, палмовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себаиновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, виннокаменная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения оснований" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или другим образом нежелательными. Эти соли получают путем добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аммоний, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, динол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкозамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли включают соли четвертичного аммония, такие как алкилгалогенидные соли четвертичного аммония (например, метилбромид).

Термины "антагонист" и "ингибитор" применяются взаимозаменяемо, и они относятся к соединению, имеющему способность ингибировать биологическую функцию белка-мишени путем ингибирования либо активности, либо экспрессии белка, такого как G12C KRAS, HRAS или NRAS. Соответственно, термины "антагонист" и "ингибиторы" определены в контексте биологической роли белка-мишени. Несмотря на то что предпочтительные в данном документе антагонисты специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, ингибирующие биологическую активность белка-мишени путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, членом которого является белок-мишень, также конкретно включены в данное определение. Предпочтительная биологическая активность, подлежащая ингибированию антагонистом, связана с развитием, ростом или распространением опухоли.

В контексте данного документа термин "агонист" относится к соединению, обладающему способ-

ностью вызывать или усиливать биологическую функцию белка-мишени путем ингибирования либо активности, либо экспрессии белка-мишени. Соответственно, термин "агонист" определен в контексте биологической роли полипептида-мишени. Несмотря на то что предпочтительные в данном документе агонисты специфически взаимодействуют (например, связываются) с мишенью, соединения, которые вызывают или усиливают биологическую активность полипептида-мишени путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, членом которого является полипептид-мишень, также конкретно включены в данное определение.

В контексте данного документа "средство" или "биологически активное средство" относится к биологическому, фармацевтическому или химическому соединению или другому фрагменту. Неограничивающие примеры включают простую или сложную органическую или неорганическую молекулу, пептид, белок, олигонуклеотид, антитело, производное антитела, фрагмент антитела, производное витаминов, углеводов, токсинов или химиотерапевтического соединения.

Могут быть синтезированы различные соединения, например малые молекулы и олигомеры (например, олигопептиды и олигонуклеотиды), и синтетические органические соединения на основе различных главных структур. Кроме того, соединения для скрининга можно получить из различных природных источников, например растительных или животных экстрактов и т.п.

"Передача сигнала" представляет собой процесс, во время которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри клетки с целью вызвать внутриклеточный ответ. Модулятор пути передачи сигнала относится к соединению, которое модулирует активность одного или более клеточных белков, вовлеченных в тот же конкретный путь передачи сигнала. Модулятор может усиливать (агонист) или подавлять (антагонист) активность сигнальной молекулы.

"Противораковое средство", "противоопухолевое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к любому средству, пригодному для лечения неопластического состояния. Один из классов противораковых средств включает химиотерапевтические средства. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарственных средств и/или других средств пациенту, у которого имеется рак, различными способами, в том числе внутривенным, пероральным, внутримышечным, внутривлагалищным, интравезикальным, подкожным, трансдермальным, трансбуккальным, или ингаляционным введением, или в форме суппозитория.

Термин "пролиферация клеток" относится к феномену, посредством которого изменяется число клеток в результате деления. Данный термин также охватывает рост клеток, посредством которого изменяется морфология клеток (например, увеличение размера) в соответствии с пролиферативным сигналом.

Термин "селективное ингибирование" или "селективно ингибирует" относится к способности средства, относящегося к биологически активному средству, преимущественно снижать сигнальную активность мишени по сравнению с сигнальной активностью вне мишени путем прямого или опосредованного взаимодействия с мишенью.

"Субъект" относится к животному, такому как млекопитающее, например человек. Описанные в данном документе способы могут быть пригодными как для лечения людей, так и для путей применения в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, а в некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

Термин "млекопитающее" включает людей, а также как одомашненных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и животных, не являющихся домашними, таких как дикие животные и т.п.

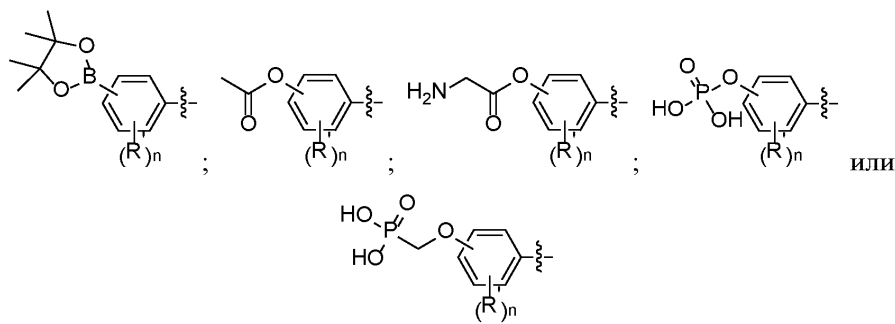
"Лучевая терапия" означает воздействие на субъекта с использованием обычных способов и композиций, известных практикующему врачу, источника излучения, такого как излучающие α -частицы радионуклиды (например, радионуклиды актиния и тория), источники излучения с низкой линейной передачей энергии (LET) (т.е. β -излучатели), излучатели конверсионных электронов (например, стронций-89 и самарий-153-EDTMP) или излучение высокой энергии, в том числе без ограничения рентгеновские лучи, γ -лучи и нейтроны.

"Противораковое средство", "противоопухолевое средство" или "химиотерапевтическое средство" относится к любому средству, пригодному для лечения неопластического состояния. Один из классов противораковых средств включает химиотерапевтические средства. "Химиотерапия" означает введение одного или более химиотерапевтических лекарственных средств и/или других средств пациенту, у которого имеется рак, различными способами, в том числе внутривенным, пероральным, внутримышечным, внутривлагалищным, интравезикальным, подкожным, трансдермальным, трансбуккальным, или ингаляционным введением, или в форме суппозитория.

"Пролекарство" предназначено для указания соединения, которое может быть преобразованным в физиологических условиях или в результате сольволиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе (например, соединение структуры (I)). Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. В некоторых аспектах пролекарство неактивно при введении его субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например путем гидролиза. Соединение, являющееся пролекарством, зачас-

тую предоставляет преимущества в отношении растворимости, тканевой совместимости или отложено-го высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi T. et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Также подразумевается, что термин "пролекарство" включает любые ковалентно связанные носители, из которых высвобождается активное соединение *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту-млекопитающему. Описанные в данном документе пролекарства активного соединения, как правило, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, чтобы эти модификации расщеплялись либо в результате обычной манипуляции, либо *in vivo* с получением исходного активного соединения. Пролекарства включают в себя соединения, где гидроксид, амино или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения субъекту-млекопитающему, отщепляется с образованием соответственно свободной гидроксид, свободной амино или свободной меркаптогруппы. Примеры пролекарств включают без ограничения ацетатные, формиатные и бензоатные производные гидроксифункциональной группы или ацетамидные, формамидные и бензамидные производные аминной функциональной группы в активном соединении и т.п.

В некоторых вариантах осуществления пролекарства включают в себя соединения структуры (I) содержащие фосфатный, фосфоалкокси, сложноэфирный или бороновый сложноэфирный заместитель. Без ограничения какой-либо теорией считается, что такие заместители превращаются в гидроксильную группу при физиологических условиях. Соответственно, варианты осуществления включают любое из соединений, раскрытых в данном документе, где гидроксильная группа заменена фосфатной, фосфоалкокси, сложноэфирной группой или группой, представляющей собой сложный эфир бороновой кислоты, например фосфатной или фосфоалкоксигруппой. Например, в некоторых вариантах осуществления гидроксильная группа при фрагменте R^1 заменена фосфатной, фосфоалкокси, сложноэфирной группой или группой, представляющей собой сложный эфир бороновой кислоты, например фосфатной или алкоксифосфатной группой. Таким образом, иллюстративные пролекарства определенных вариантов осуществления включают соединения, содержащие один из следующих фрагментов R^1 :



где каждый из R^1 независимо представляет собой H или необязательный заместитель, и n равняется 1, 2, 3 или 4.

Термин "in vivo" относится к событию, происходящему в организме субъекта.

Варианты осуществления настоящего изобретения, раскрытые в данном документе, охватывают все фармацевтически приемлемые соединения структуры (I), изотопно-меченые посредством замены одного или более атомов атомом с отличающейся атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть введены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Эти меченые радиоактивными изотопами соединения могут быть пригодными для облегчения определения или измерения эффективности соединений, характеризую, например, участок, или механизм действия, или аффинность связывания с фармакологически важным местом действия. Определенные соединения структуры (I), меченые изотопами, например соединения, включающие в себя радиоактивный изотоп, пригодны в исследовании распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно пригодны для данной цели ввиду простоты их введения и легкодоступных средств обнаружения.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обеспечиваемые более высокой метаболической стабильностью, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенная необходимая доза, а следовательно в некоторых случаях является предпочтительным.

Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET) для оценки степени занятости рецептора субстратом. Как правило, меченые изотопами соединения структуры (I) можно получить с

помощью обычных методик, известных специалисту в данной области техники, или способов, аналогичных способам, описанным в разделах получение и примеры, как указано ниже, с использованием соответствующего реагента, меченого изотопами, вместо ранее применяемого немеченого реагента.

Также подразумевается, что определенные варианты осуществления охватывают метаболитические продукты *in vivo* раскрытых соединений. Такие продукты, например, могут быть результатом окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, эстерификации и т.п. введенного соединения, прежде всего в связи с ферментативными процессами. Соответственно, варианты осуществления включают соединения, полученные способом, предусматривающим введение соединения по настоящему изобретению млекопитающему на промежуток времени, достаточный для образования его метаболитического продукта. Как правило, такие продукты определяют путем введения соединения по настоящему изобретению, меченого радиоактивными изотопами, в обнаруживаемой дозе млекопитающему, например, крысе, мыши, морской свинке, обезьяне или человеку, с обеспечением достаточного времени для протекания метаболитических реакций и выделения их продуктов преобразования из мочи, крови или других биологических образцов.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для указания соединения, которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и составление в эффективное терапевтическое средство.

Сольват соединения по настоящему изобретению зачастую получают в ходе кристаллизации. В контексте данного документа термин "сольват" относится к агрегату, который содержит одну или более молекул соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду, при этом сольват представляет собой гидрат. В качестве альтернативы, в других вариантах осуществления растворитель представляет собой органический растворитель. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, в том числе моногидрата, дигидрата, полугидрата, полуторагидрата, тригидрата, тетрагидрата и т.п., а также в соответствующих сольватированных формах. В некоторых аспектах соединения по настоящему изобретению представляет собой истинный сольват, тогда как в других случаях соединения по настоящему изобретению лишь сохраняет добавочную воду или представляет собой смесь воды и некоторого добавочного растворителя.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанные далее явление или обстоятельства могут происходить или могут не происходить, и что описание включает случаи, когда указанное явление или обстоятельство происходит, а также случаи, в которых указанное явление или обстоятельство не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или может быть незамещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы без замещения.

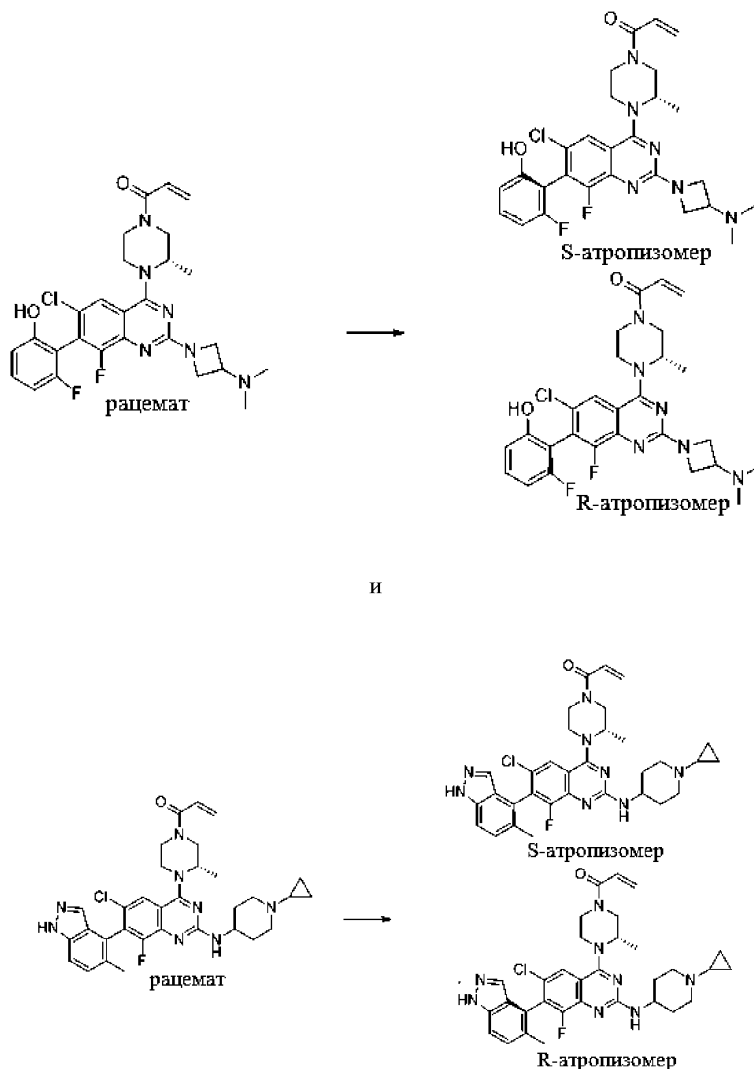
"Фармацевтическая композиция" относится к составу из соединения по настоящему изобретению и среды, общепринятой в данной области техники, для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые для этого носители, разбавители или наполнители.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель" включает без ограничения любое вспомогательное вещество, носитель, наполнитель, вещество, способствующее скольжению, подслащивающее средство, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее средство, усилитель вкуса и запаха, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в качестве приемлемых для применения для людей или домашних животных.

Соединения по настоящему изобретению (т.е. соединения структуры (I)) или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более центров асимметрии и могут, таким образом, обуславливать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, в виде (R)- или (S)-, или в виде (D)- или (L)-форм в случае аминокислот. Таким образом, варианты осуществления включают все возможные такие изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Обычные методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). В случае если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры. Подобным образом, все таутомерные формы также предназначены для включения.

Варианты осуществления настоящего изобретения включают все формы ротамеров и конформационно ограниченные состояния соединения по настоящему изобретению. Также включены атропиоизомеры, которые представляют собой стереоизомеры, возникающие из-за затрудненного вращения вокруг

одинарной связи, где разность энергий из-за пространственной деформации или других факторов создает барьер для вращения, который является достаточно высоким для обеспечения возможности выделения отдельных конформационных изомеров. В качестве примера, определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде смесей атропоизомеров или очищенных или обогащенных относительно присутствия одного атропоизомера. Неограничивающие примеры соединений, которые существуют в виде атропоизомеров, включают следующие соединения:



В некоторых вариантах осуществления соединение структуры (I) представляет собой смесь атропоизомеров. В других вариантах осуществления соединение структуры (I) представляет собой очищенный в значительной степени атропоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение структуры (I) представляет собой очищенный в значительной степени R-атропоизомер. В некоторых других вариантах осуществления соединения структуры (I) представляет собой очищенный в значительной степени R-атропоизомер.

"Стереизомер" относится к соединению, составленному из тех же атомов, связанных теми же связями, однако имеющих различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых не являются совмещаемыми зеркальными изображениями друг друга.

"Таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Таким образом, варианты осуществления включают таутомеры раскрытых соединений.

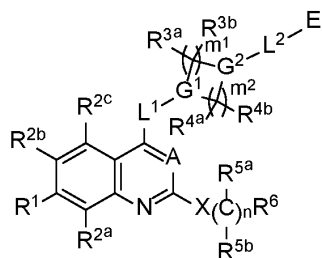
Протокол химического наименования и структурные диаграммы, применяемые в данном документе, представляют собой модифицированную форму номенклатурной системы I.U.P.A.C., с использованием программного обеспечения ACD/Name Version 9.07 и/или программного обеспечения для названий ChemDraw Ultra Version 11.0.1 (CambridgeSoft). Для сложных химических названий, применяемых в данном документе, группу заместителя, как правило, называют перед группой, к которой она присоединяется. Например, циклопропилэтил содержит главную цепь в виде этила с циклопропильным заместителем. За исключением случаев, описанных ниже, все связи определены на химических структурных диаграммах.

мах в данном документе, за исключением всех связей на некоторых атомах углерода, которые, как предполагается, связываются с надлежащими атомами водорода для завершения валентности.

Соединения.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения, которые способны селективно связываться и/или модулировать G12C-мутантный белок KRAS, HRAS или NRAS. Соединения могут модулировать G12C-мутантный белок KRAS, HRAS или NRAS путем реакции с аминокислотой. Без ограничения какой-либо теорией авторы настоящей заявки считают, что в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению селективно реагируют с G12C-мутантным белком KRAS, HRAS или NRAS путем образования ковалентной связи с цистеином в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. При связывании с цистеином 12 соединения по настоящему изобретению могут заблокировать участок Switch II G12C-мутантного KRAS, HRAS или NRAS в неактивное состояние. Данное неактивное состояние может отличаться от состояния, наблюдаемого для GTP- и GDP-связанного KRAS, HRAS или NRAS. Некоторые соединения по настоящему изобретению также могут иметь возможность нарушать конформацию Switch I. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут способствовать связыванию KRAS, HRAS или NRAS с GDP вместо GTP и, следовательно, переводить KRAS, HRAS или NRAS в неактивное GDP-состояние KRAS, HRAS или NRAS. Поскольку связывание эффекторов с KRAS, HRAS или NRAS является высокочувствительным к конформации Switch I и II, необратимое связывание данных соединений может нарушить последующую передачу сигнала KRAS, HRAS или NRAS.

Как отмечено выше, в одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены соединения, обладающие активностью модуляторов G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, при этом соединения характеризуются следующей структурой (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или пролекарство, где

A представляет собой N, CH или C-CN;

каждый из G¹ и G² независимо представляет собой N или CH;

L¹ представляет собой связь или NR⁷;

L² представляет собой связь или алкилен;

R¹ представляет собой арил или гетероарил;

каждый из R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, amino, циано, галоген, гидроксил, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкиламино, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆галогеналкокси; C₃-C₈циклоалкил, гетероциклилалкил, C₁-C₆алкинил, C₁-C₆алкенил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил, аминилкарбонил, гетероарил или арил;

в каждом случае R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{3a} и R^{3b} соединены с образованием оксо, карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{3a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, и при этом R^{3b} соединен с R^{4b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{4a} и R^{4b} соединены с образованием оксо, карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{4a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкинил, гидроксиалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, и при этом R^{4b} соединен с R^{3b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, гидроксил, галоген или C₁-C₆алкил, или R^{5a} и R^{5b} соединены с образованием оксо;

R^6 представляет собой amino, циано, гидроксил, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, аминилалкил, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, гетероарилалкилокси или гетероарилалкиламинил, если X представляет собой связь, $-NR^7$ - или $-S$ -; или R^6 представляет собой amino, циано, C_1 - C_6 алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, $-NR^aR^b$, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, гетероарилалкилокси или гетероарилалкиламинил, если X представляет собой $-O$ -, где R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил, при условии, что R^a представляет собой H или C_2 - C_6 алкил и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил, если n равняется 2, и один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой метил;

в каждом случае R^7 независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый из m^1 и m^2 независимо равняется 1, 2 или 3;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

X представляет собой связь, $-O$ -, $-NR^7$ - или $-S$ -; и

E представляет собой электрофильный фрагмент, способный образовывать ковалентную связь с остатком цистеина в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, где каждый вариант алкила, алкинила, алкенила, алкилена, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, алкиламино, галогеналкила, алкокси, алкоксиалкила, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклилалкила, аминилалкила, алкиламинилалкила, цианоалкила, карбоксиалкила, аминилкарбонила, аминилкарбонилалкила, алкилфосфорила, алкилфосфориламинила, а также карбоциклических и гетероциклических колец необязательно замещен одним или более заместителями, если не указано иное; и

при условии, что по меньшей мере один вариант R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H .

В отдельных вариантах осуществления соединения структуры (I):

A представляет собой N , CH или $C-CN$;

каждый из G^1 и G^2 независимо представляет собой N или CH ;

L^1 представляет собой связь или NR^7 ;

L^2 представляет собой связь или алкилен;

R^1 представляет собой арил или гетероарил;

каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H , amino, циано, галоген, гидроксил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галогеналкил (например, CF_3), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероциклилалкил, гетероарил или арил;

в каждом случае R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H , $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{3a} и R^{3b} соединены с образованием оксо, карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{3a} представляет собой H , $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, и при этом R^{3b} соединен с R^{4b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H , $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил; или R^{4a} и R^{4b} соединены с образованием оксо, карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{4a} представляет собой H , $-OH$, $-NH_2$, $-CO_2H$, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкинил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил, и при этом R^{4b} соединен с R^{3b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H , гидроксил, галоген или C_1 - C_6 алкил, или R^{5a} и R^{5b} соединены с образованием оксо;

R^6 представляет собой amino, циано, гидроксил, C_1 - C_6 алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, аминилалкил, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, гетероарилалкилокси или гетероарилалкиламинил, если X представляет собой связь, $-NR^7$ - или $-S$ -; или R^6 представляет собой amino, циано, C_1 - C_6 алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, $-NR^aR^b$, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, гетероарилалкилокси или гетероарилалкиламинил, если X представляет собой $-O$ -, где R^a представляет собой H или C_2 - C_6 алкил, и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил;

в каждом случае R^7 независимо представляет собой H , C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый из m^1 и m^2 независимо равняется 1, 2 или 3;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

X представляет собой связь, $-O$ -, $-NR$ - или $-S$ -; и

E представляет собой электрофильный фрагмент, способный образовывать ковалентную связь с ос-

татком цистеина в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, где каждый вариант алкила, алкилена, алкинила, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, алкиламино, галогеналкила, алкокси, алкоксиалкила, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклилалкила, аминилалкила, алкиламинилалкила, цианоалкила, карбоксиалкила, аминилкарбонилалкила, алкилфосфорил, алкилфосфорилламина, а также карбоциклических и гетероциклических колец необязательно замещен одним или более заместителями, если не указано иное; и

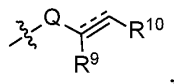
при условии, что по меньшей мере один вариант R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой amino, циано, гидроксил, C_1 - C_6 алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, аминилалкил, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфорилламинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, и X представляет собой связь, $-NR^7$ - или $-S$ -. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой amino, циано, C_1 - C_6 алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, $-NR^aR^b$, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфорилламинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, и X представляет собой $-O$ -, где R^a представляет собой H или C_2 - C_6 алкил, и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил.

В некоторых отдельных вариантах осуществления A представляет собой N. В других вариантах осуществления A представляет собой CH. В других вариантах осуществления A представляет собой C-CN.

Структура E конкретно не ограничена при условии, что она способна образовывать ковалентную связь с нуклеофилом, таким как остаток цистеина в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Соответственно, предпочтительными являются фрагменты, способные реагировать (например, путем образования ковалентной связи) с нуклеофилом. В определенных вариантах осуществления E способен реагировать посредством сопряженного присоединения (например, 1,4-сопряженное присоединение) с надлежащим образом реакционноспособным нуклеофилом. В некоторых вариантах осуществления E содержит сопряженные π -связи, так что делокализация электронов приводит к тому, что по меньшей мере один атом (например, атом углерода), имеет положительный заряд, частичный положительный заряд или поляризованную связь. В других вариантах осуществления E содержит одну или более связей, при этом электроотрицательность двух атомов, образующих связи, достаточно отличается, так что частичный положительный заряд (например, благодаря поляризации связи) находится на одном из атомов, например на атоме углерода. Фрагменты E, содержащие связи углерод-галоген, связи углерод-кислород или углеродные связи с различными уходящими группами, известными из уровня техники, представляют собой примеры таких фрагментов E.

В определенных вариантах осуществления из вышеприведенных E характеризуется следующей структурой:



где $\equiv$ означает двойную или тройную связь;

Q представляет собой $-C(=O)-$, $-C(=NR^8)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ или $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, гидроксилалкил, аминоалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^8 представляет собой H, $-OH$, $-CN$ или C_1 - C_6 алкил; и

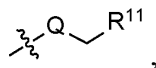
если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, циано, карбоксил, C_1 - C_6 алкил, алкоксикарбонил, аминилалкил, алкиламинилалкил, арил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гидроксилалкил, или R^9 и R^{10} соединены с образованием карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца;

если $\equiv$ представляет собой тройную связь, тогда R^9 отсутствует, и R^{10} представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил или гидроксилалкил.

В определенных вариантах осуществления, если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, пиано, C_1 - C_6 алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил или гидроксилалкил, или R^9 и R^{10} соединены с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца.

В определенных других вариантах осуществления, если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, циано, C_1 - C_6 алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, гидроксилалкил, карбоксил, алкоксикарбонил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, арилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; или R^9 и R^{10} соединены с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца.

В определенных других вариантах осуществления из вышеприведенных E характеризуется следующей структурой:



где Q представляет собой $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ или $-NR^8S(=O)_2-$;

R^8 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, гидроксикал, аминоалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил, C_3-C_8 циклоалкил или гетероциклоалкил;

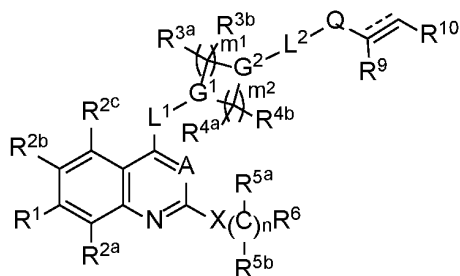
$R^{8'}$ представляет собой H, -OH, -CN или C_1-C_6 алкил; и

R^{11} представляет собой электроноакцепторную группу или уходящую группу. Иллюстративные электроноакцепторные и уходящие группы предусматривают такие группы, как галогеновая, тозилная, метилсульфонильная и т.п., которые способны к индуцированию и/или стабилизации частичного положительного заряда на смежном углероде (т.е. углероде, находящемся между Q и R^{11}) посредством электроотрицательных, индуктивных и/или резонансных эффектов так, чтобы смежный углерод был восприимчив к нуклеофильной атаке.

В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления Q представляет собой $-C(=O)-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ или $-NR^8S(=O)_2-$.

В некоторых других из вышеприведенных вариантов осуществления Q представляет собой $-C(=NR^{8'})-$, где $R^{8'}$ представляет собой H, -OH, -CN или C_1-C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ представляет собой H. В других вариантах осуществления $R^{8'}$ представляет собой -CN. В других вариантах осуществления $R^{8'}$ представляет собой -OH.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение характеризуется следующей структурой (I'a):



(I'a),

где $\equiv$ означает двойную или тройную связь;

Q представляет собой $-C(=O)-$, $-C(=NR^{8'})-$, $-NR^8C(=O)-$, $-S(=O)_2-$ или $-NR^8S(=O)_2-$;

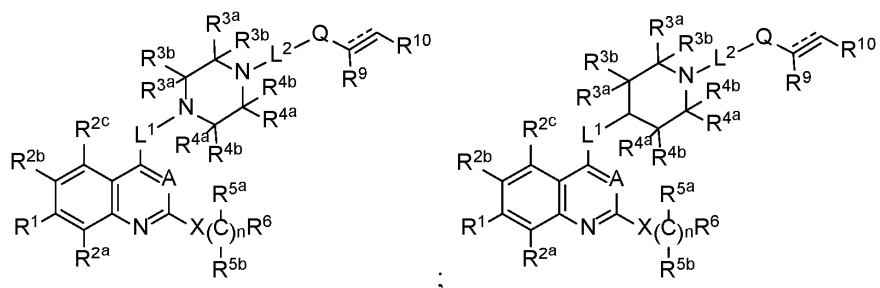
R^8 представляет собой H, C_1-C_6 алкил, гидроксикал, аминоалкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил, C_3-C_8 циклоалкил или гетероциклолиалкил;

$R^{8'}$ представляет собой H, -OH, -CN или C_1-C_6 алкил;

если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, циано, карбоксил, C_1-C_6 алкил, алкоксикарбонил, аминилалкил, алкиламинилалкил, арил, гетероцикл, гетероциклиалкил, гетероарил или гидроксикал, или R^9 и R^{10} соединены с образованием карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца; и

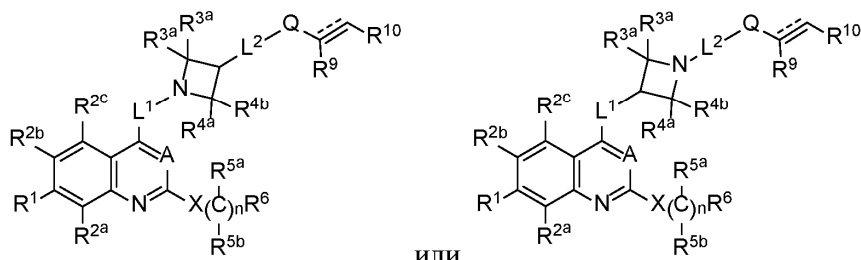
если $\equiv$ представляет собой тройную связь, тогда R^9 отсутствует, и R^{10} представляет собой H, C_1-C_6 алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил или гидроксикал, где каждый вариант алкила, гидроксикала, аминоалкила, алкоксиалкила, аминилалкила, алкиламинилалкила, цианоалкила, карбоксиалкила, аминилкарбонилалкила, циклоалкила, гетероциклиалкила, алкоксикарбонила, гетероарила, а также карбоциклических, гетероциклических и гетероарильных колец необязательно замещен одним или более заместителями, если не указано иное.

В других вариантах осуществления соединения характеризуется одной из следующих структур (I'b), (I'c), (I'd) или (I'e):



(I'b)

(I'c)



(I'd)

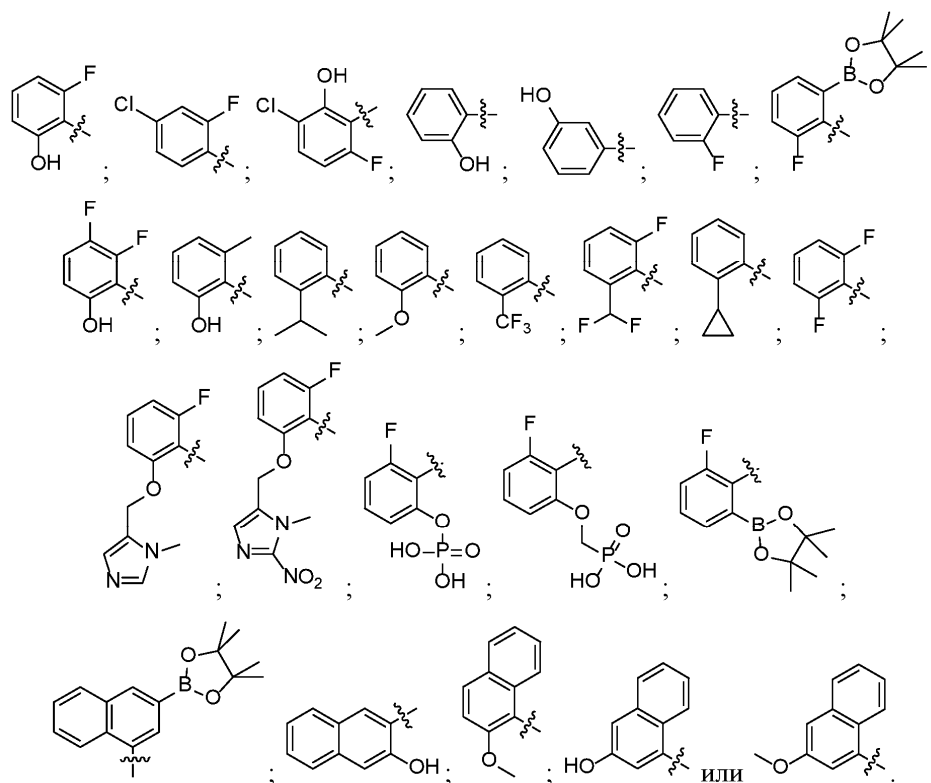
(I'e)

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления соединений структур (I), (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) или (I'e) А представляет собой N. В некоторых других из вышеприведенных вариантов осуществления соединений структур (I), (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) или (I'e) А представляет собой C-CN.

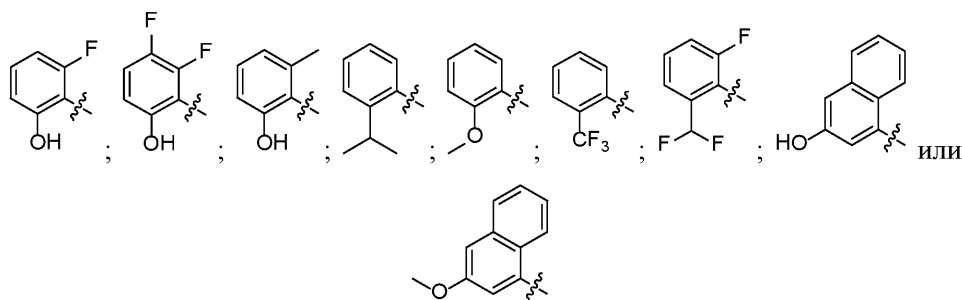
Без ограничения какой-либо теорией, заявители считают, что правильный выбор R^1 -заместителя может играть роль в ингибирующей активности соединения (например, в отношении G12C KRAS, HRAS или NRAS). В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арил или гетероцикл (например, гетероарил или алифатический гетероцикл), каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^1 способен обратимо взаимодействовать с G12C-мутантным белком KRAS, HRAS или NRAS. В некоторых вариантах осуществления R^1 имеет высокое сродство к KRAS, HRAS или NRAS и является высокоспецифичным к G12C KRAS, HRAS или NRAS. В некоторых вариантах осуществления R^1 способен вступать в гидрофобное взаимодействие с G12C KRAS, HRAS или NRAS. В некоторых вариантах осуществления R^1 способен образовывать водородные связи с различными остатками белка G12C KRAS, HRAS или NRAS.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления R^1 представляет собой арил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, и в других вариантах осуществления R^1 представляет собой нафтил. R^1 является замещенным или незамещенным. В некоторых конкретных вариантах осуществления R^1 замещен одним или более заместителями. Например, в некоторых вариантах осуществления R^1 замещен галогеном, амином, гидроксильной группой, C_1 - C_6 алкилом, циано, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 алкокси, алкиламином, циклоалкилом, гетероциклилалкилом, арилом, гетероарилом, фосфатом, фосфоалкокси, бороновой кислотой, сложным эфиром бороновой кислоты, $-OC(=O)R$ или C_1 - C_6 алкилкарбонилалкокси или их комбинациями, где R представляет собой C_1 - C_6 алкил. В отдельных вариантах осуществления R^1 замещен галогеном, гидроксильной группой, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 алкилкарбонилалкокси или их комбинациями. В отдельных вариантах осуществления R^1 замещен фтором, хлором, гидроксильной группой, метилом, изопропилом, циклопропилом, трифторметилом или метокси или их комбинациями. В еще нескольких вариантах осуществления R^1 замещен фтором, гидроксильной группой, метилом, изопропилом, трифторметилом или метокси или их комбинациями.

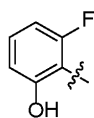
В определенных вариантах осуществления R^1 характеризуется одной из следующих структур:



В некоторых более конкретных вариантах осуществления R^1 характеризуется одной из следующих структур:

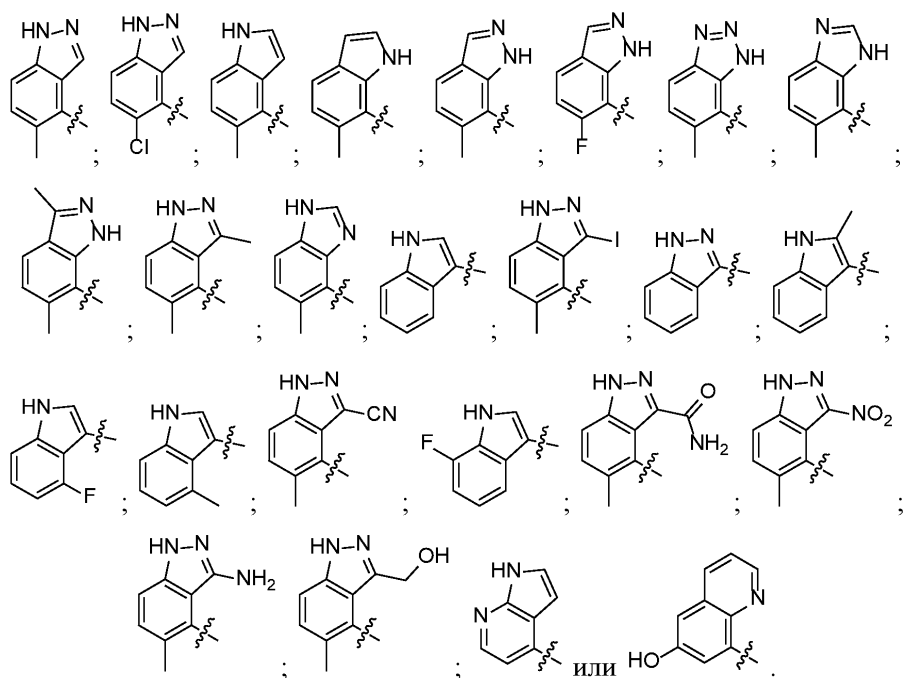


В некоторых конкретных вариантах осуществления R^1 характеризуется следующей структурой:

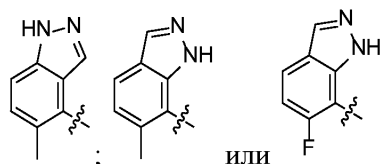


В некоторых отдельных вариантах осуществления вышеприведенных соединений R^1 представляет собой гетероарил, например гетероарил, содержащий азот. В различных вариантах осуществления R^1 представляет собой индазол, индол, бензоимидазол, бензотриазол, пирролопиримидин или хинолилин. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой индазол или хинолилин. В нескольких вариантах осуществления R^1 представляет собой гетероарил, который замещен одним или более заместителями. Например, в определенных вариантах осуществления R^1 замещен циано, нитро, $-NH_2$, $-(C=O)NH_2$, гидроксильной группой, алкилгидроксильной группой, галогеном или C_1 - C_6 алкилом или их комбинациями, например циано, нитро, $-NH_2$, $-(C=O)NH_2$, гидроксильной группой, алкилгидроксильной группой, C_1 - C_6 алкилом или их комбинациями.

В некоторых вариантах осуществления R^1 характеризуется одной из следующих структур:

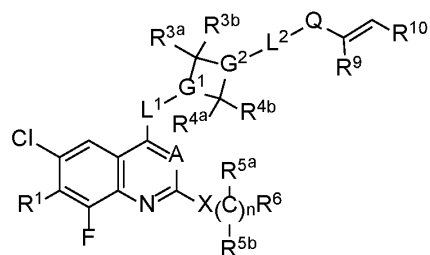


В некоторых более конкретных вариантах осуществления R^1 характеризуется одной из следующих структур:



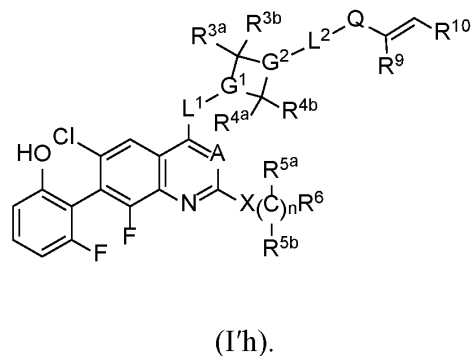
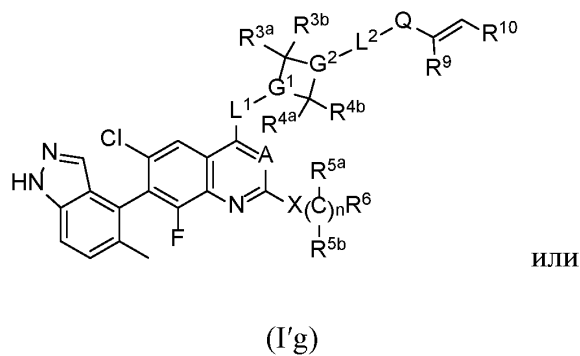
В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления R^{2c} представляет собой H. В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой галоген, галогеналкил, алкил или алкокси. В любых других из вышеприведенных вариантов осуществления каждый из R^{2a} и R^{2b} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой фтор, хлор или метокси. В других вариантах осуществления R^{2b} представляет собой хлор, фтор или CF_3 . Например, в некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой фтор, и в других вариантах осуществления R^{2b} представляет собой хлор. В некоторых других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой фтор, и R^{2b} представляет собой хлор.

В некоторых более конкретных вариантах осуществления соединения характеризуются следующей структурой (I'f):



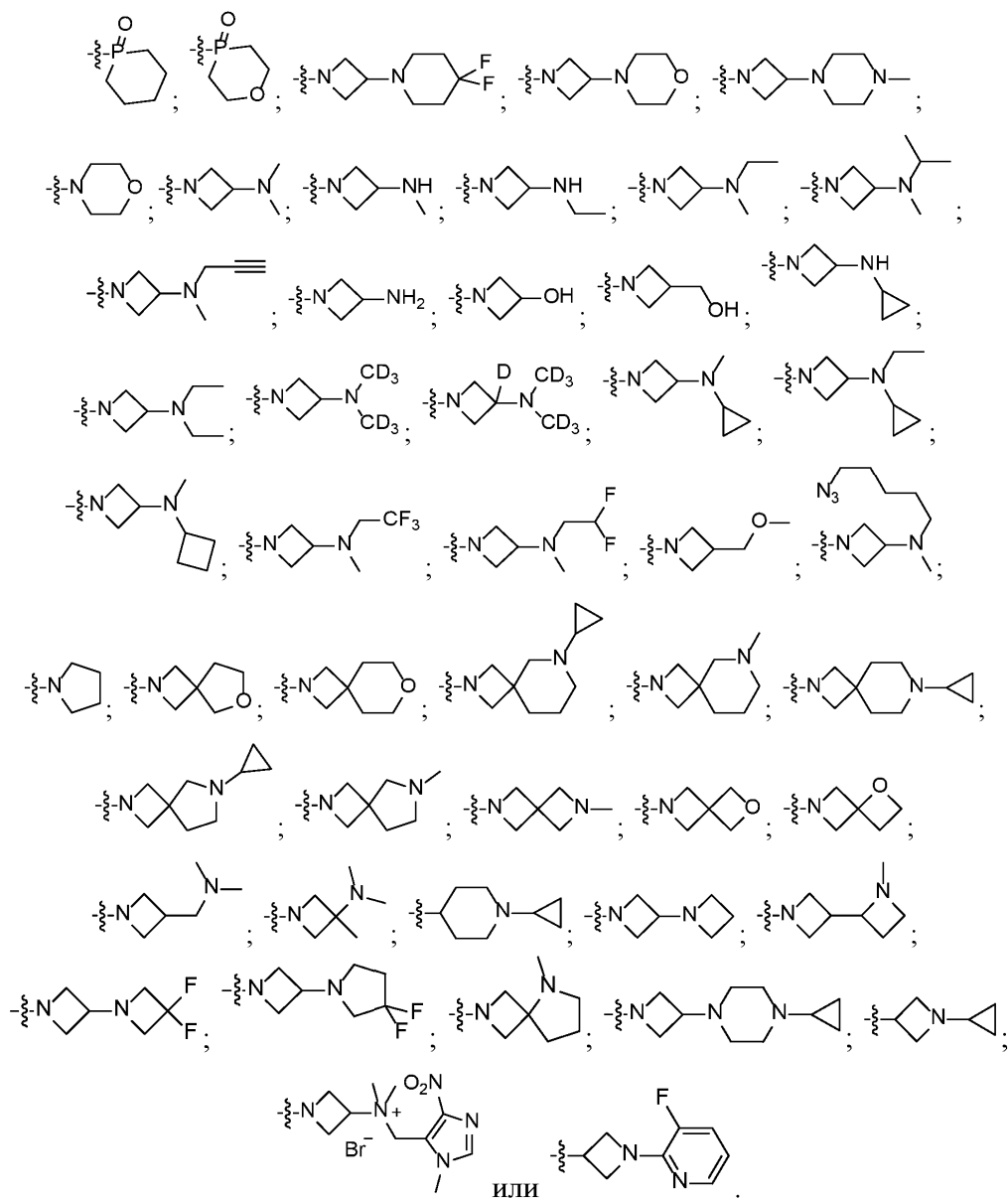
(I'f).

Например, в других дополнительных отдельных вариантах осуществления соединения характеризуются одной из следующих структур (I'g) или (I'h):

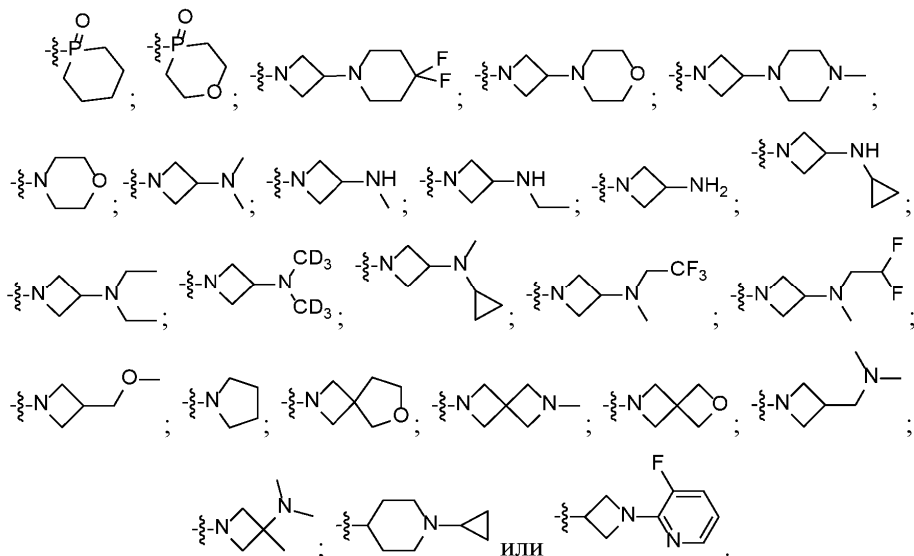


В любом из вышеприведенных вариантов осуществления соединений структур (I'f), (I'g) или (I'h) А представляет собой N. В некоторых других из вышеприведенных вариантов осуществления соединений структур (I'f), (I'g) или (I'h) А представляет собой C-CN.

В некоторых других вариантах осуществления из вышеприведенных n равняется 0, X представляет собой связь, и R⁶ представляет собой гетероцикл. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁶ представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил. В других вариантах осуществления R⁶ замещен, например, в некоторых вариантах осуществления R⁶ замещен C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкиламином, гетероциклом или спиро-гетероциклом или их комбинациями. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁶ характеризуется одной из следующих структур:

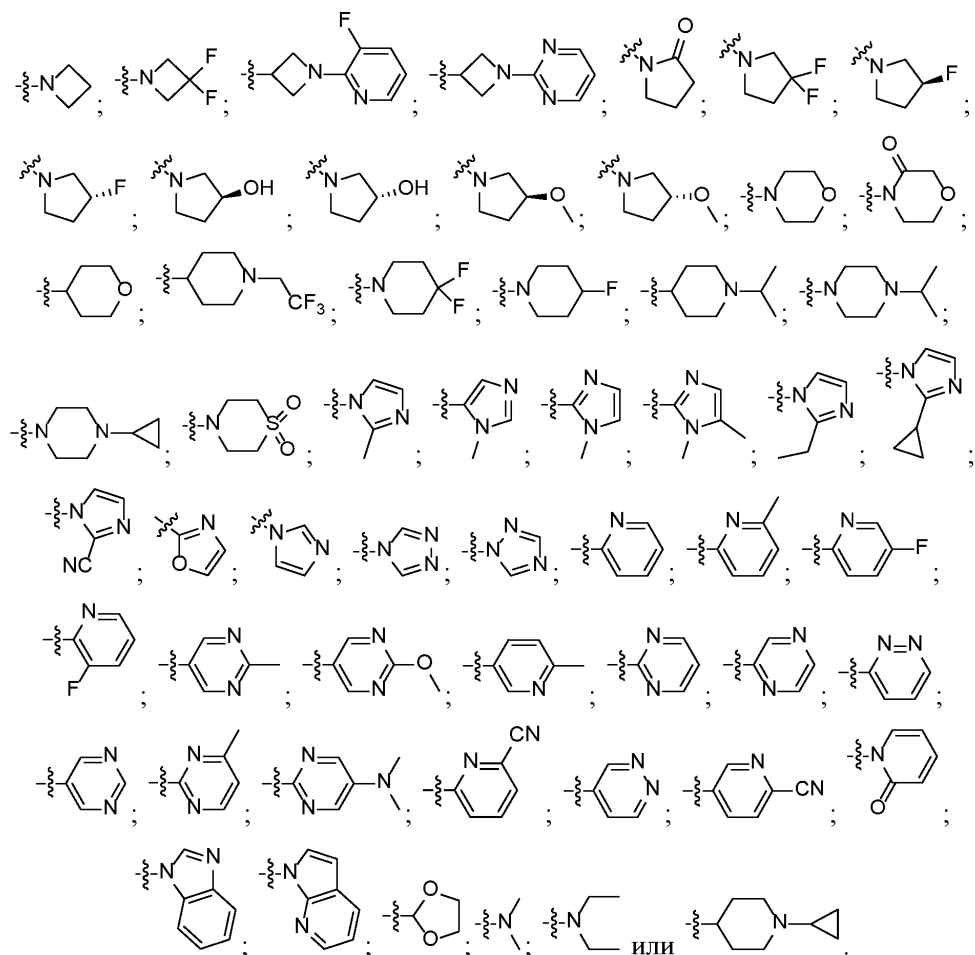


В некоторых других отдельных вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:

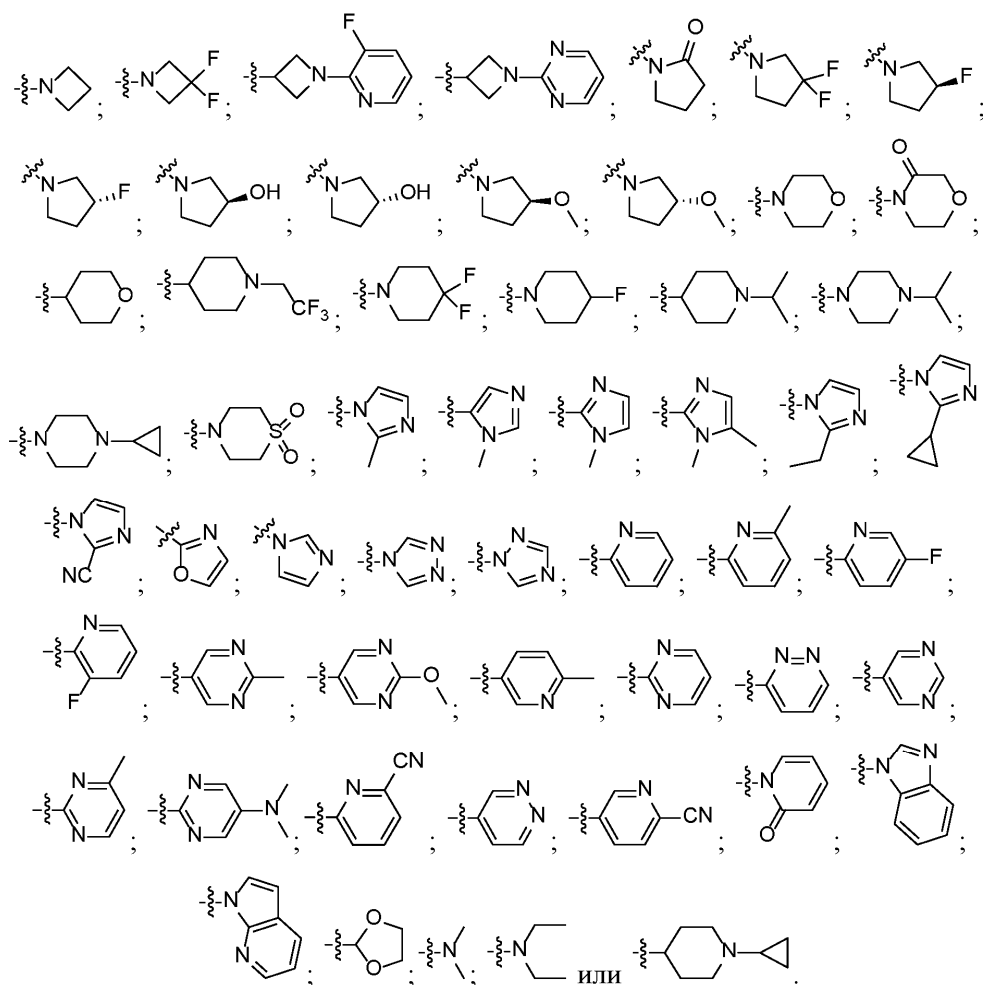


В некоторых других вариантах осуществления n представляет собой целое число от 1 до 6, X пред-

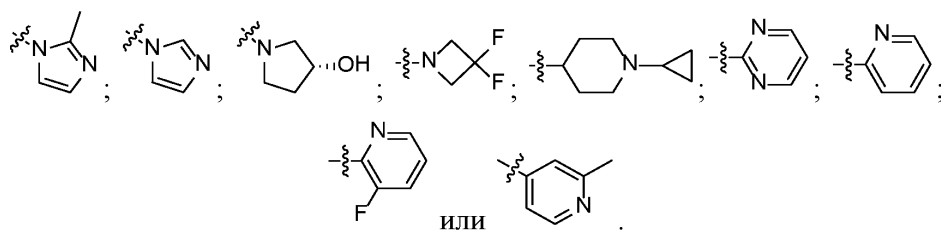
ставляет собой -O- и R⁶ представляет собой гетероцикл или гетероарил, например в некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой азетидинил, триазолил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, пиридионил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, морфолинил, морфолинонил, тиоморфолинил, пирролопиридинил, имидазолил, бензоимидазолил или их окисленный аналог, диоксоланил или тетрагидропиранил. В определенных вариантах осуществления R⁶ замещен, например, в некоторых вариантах осуществления R⁶ замещен оксо, циано, галогеном, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкиламино, C₃-C₈циклоалкилом, C₁-C₆алкокси или C₁-C₆галогеналкилом, гетероарилом или их комбинациями. В некоторых из этих вариантов осуществления R⁶ характеризуется одной из следующих структур:



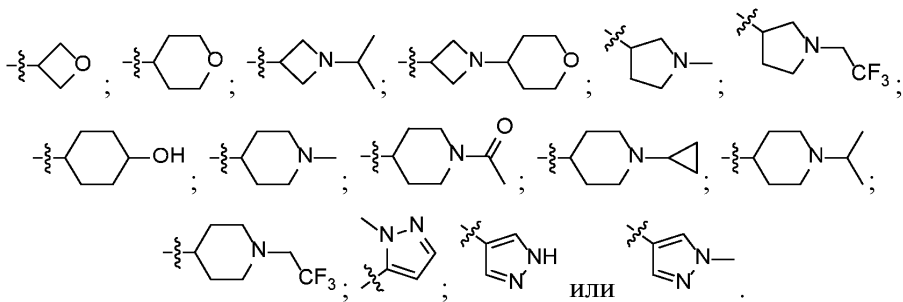
В некоторых более конкретных вариантах осуществления R⁶ характеризуется одной из следующих структур:



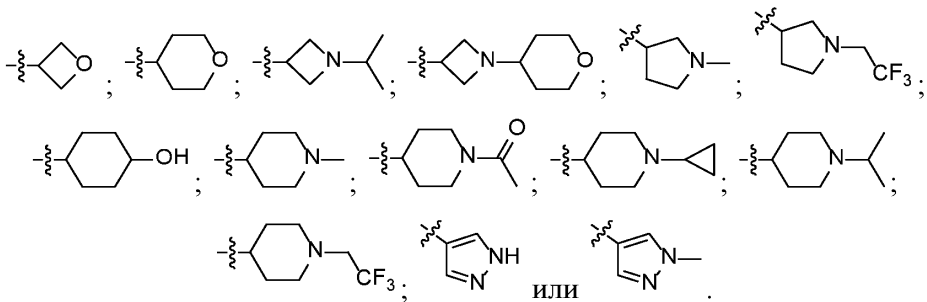
В некоторых других отдельных вариантах осуществления из вышеприведенных n представляет собой целое число от 1 до 6, X представляет собой $-NR^7-$, и R^6 представляет собой гетероцикл или гетероарил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^6 представляет собой пиперидинил, пиридинил, имидазолил, пирролидинил, пиримидинил или азетидинил. В некоторых других вариантах осуществления R^6 замещен, например, замещен галогеном, гидроксилом, C_1 - C_6 алкилом C_3 - C_8 циклоалкилом или их комбинациями. В некоторых отдельных вариантах осуществления n равняется 1. В некоторых других вариантах осуществления n равняется 2. Еще в некоторых отдельных вариантах осуществления n равняется 3. В других отдельных вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:



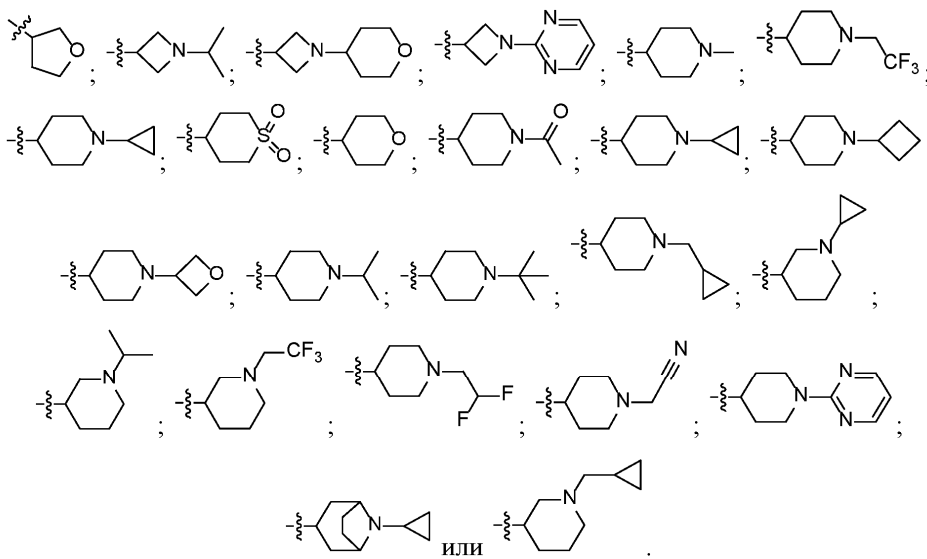
В еще других вариантах осуществления n равняется 0, X представляет собой $-O-$, и R^6 представляет собой циклоалкил, гетероцикл или гетероарил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^6 представляет собой циклогексил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролил, пиразолил, азетидинил или пиперидинил. В определенных других вариантах осуществления R^6 замещен, например, замещен гидроксилом, C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_3 - C_7 циклоалкилом, C_1 - C_6 алкилкарбонилем, гетероциклием или их комбинациями. В некоторых других, более конкретных вариантах осуществления, R^6 характеризуется одной из следующих структур:



В отдельных вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:



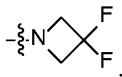
В еще других вариантах осуществления n равняется 0, X представляет собой $-NR^7-$, и R^6 представляет собой гетероцикл или гетероарил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиопиранил или их окисленный аналог, азабицикло[3.2.1]октанил или тетрагидропиранил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления из вышеприведенных R^6 замещен, например, гидроксильной группой, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, циклоалкилалкилом, гетероциклием, C_1 - C_6 алкилкарбонилем, гетероарилом или их комбинациями. В еще нескольких вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:



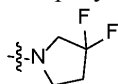
В некоторых отдельных вариантах осуществления X представляет собой -O-, n представляет собой целое число от 1 до 6, и R⁶ представляет собой гидроксил, циано, amino или -NR^aR^b. В некоторых других отдельных вариантах осуществления X представляет собой -O-, n представляет собой целое число от 1 до 6, и R⁶ представляет собой гетероцикл. В некоторых других отдельных вариантах осуществления X представляет собой -O-, n представляет собой целое число от 1 до 6, и R⁶ представляет собой гетероарилалкиламинил. В некоторых из данных вышеприведенных вариантов осуществления n равняется 2. В других вариантах осуществления R⁶ характеризуется следующей структурой:



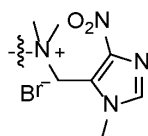
В других вариантах осуществления R^6 характеризуется следующей структурой:



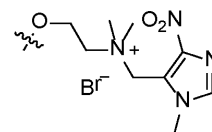
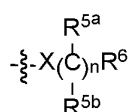
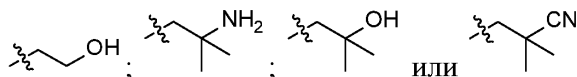
В других вариантах осуществления R^6 характеризуется следующей структурой:



В других вариантах осуществления R^6 характеризуется следующей структурой:



В некоторых конкретных вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:



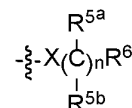
В отдельных вариантах осуществления R^6 представляет собой

В некоторых других отдельных вариантах осуществления X представляет собой $-O-$, n представляет собой целое число от 3 до 6, и R^6 представляет собой $-NR^aR^b$, например, в некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой диметиламинил, если n равняется 3.

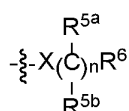
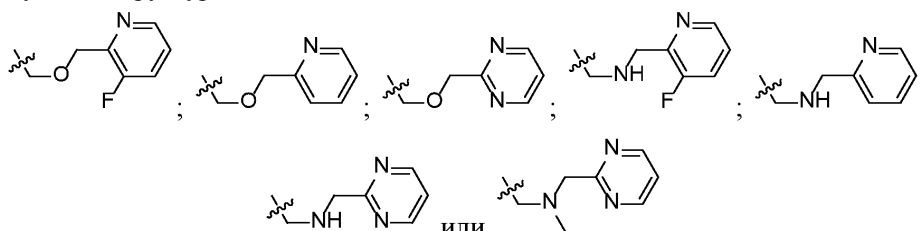
В некоторых других отдельных вариантах осуществления X представляет собой связь, n равняется 0, и R^6 представляет собой амино, циано или гидроксил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гидроксил. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой амино. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилфосфорил, такой как $-P(=O)(CH_3)_2$. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, такой как $-NHP(=O)(CH_3)_2$. В еще других вариантах осуществления R^6 представляет собой пергалогенметил, такой как $-CF_3$.

В еще одних вариантах осуществления X представляет собой связь, n представляет собой целое число от 1 до 3, и R^6 представляет собой гетероарилалкилокси или гетероарилалкиламинил. Например, в некоторых из этих вариантов осуществления n равняется 1. В других вариантах осуществления R^6 представляет собой пиридинилалкилокси, пиридинилалкиламинил, пиримидинилалкилокси или пиримиди-

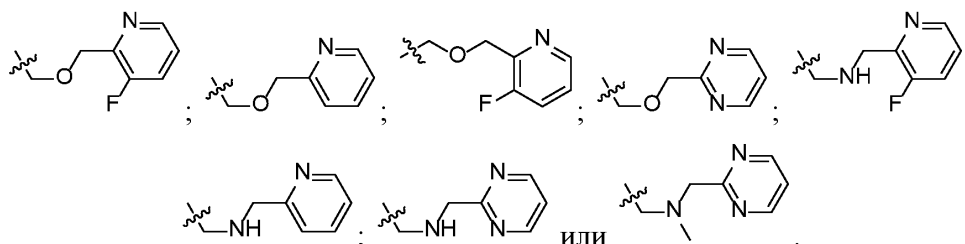
налкиламинил. В других более конкретных вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:



характеризуется



В отдельных вариантах осуществления R^6 характеризуется одной из следующих структур:

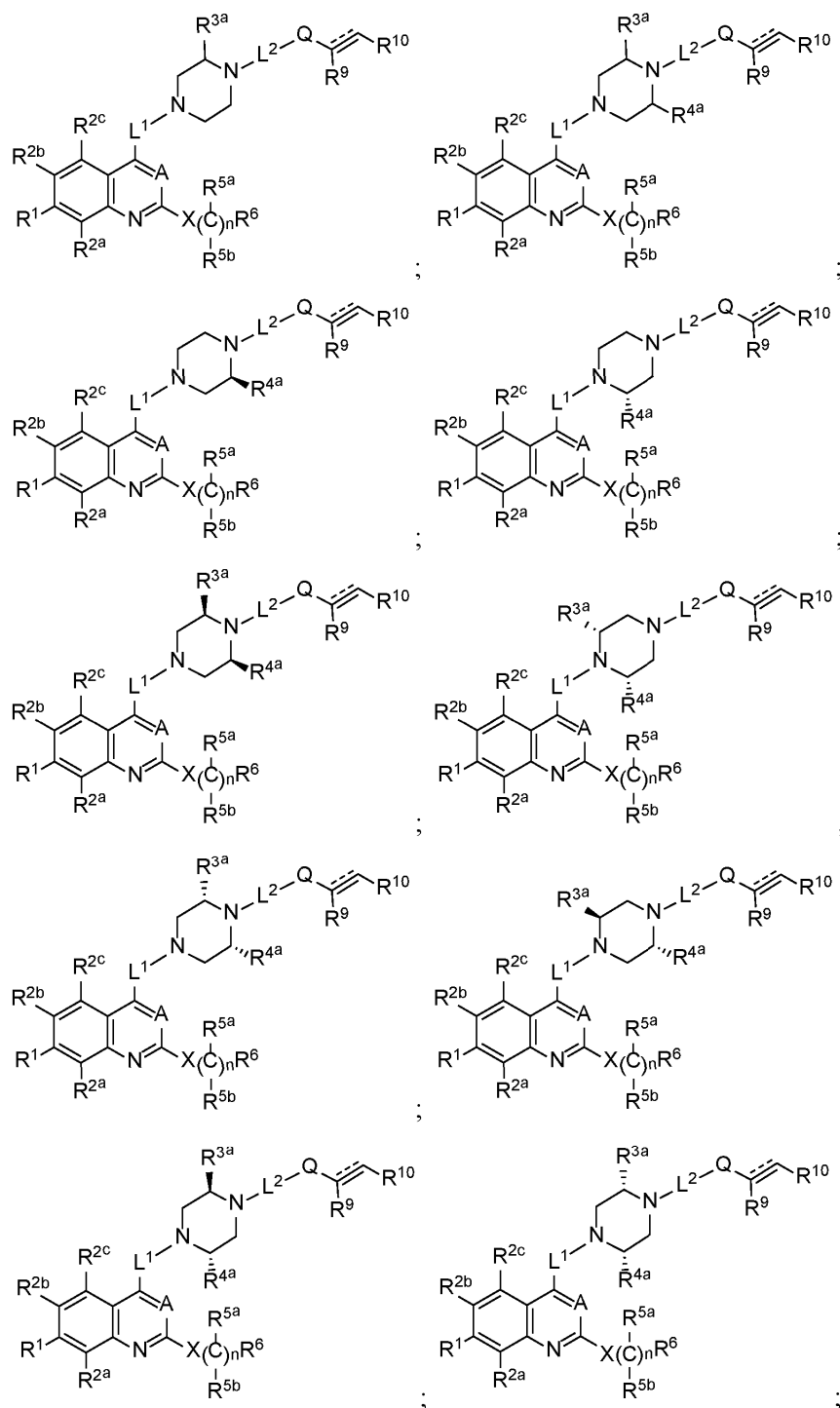


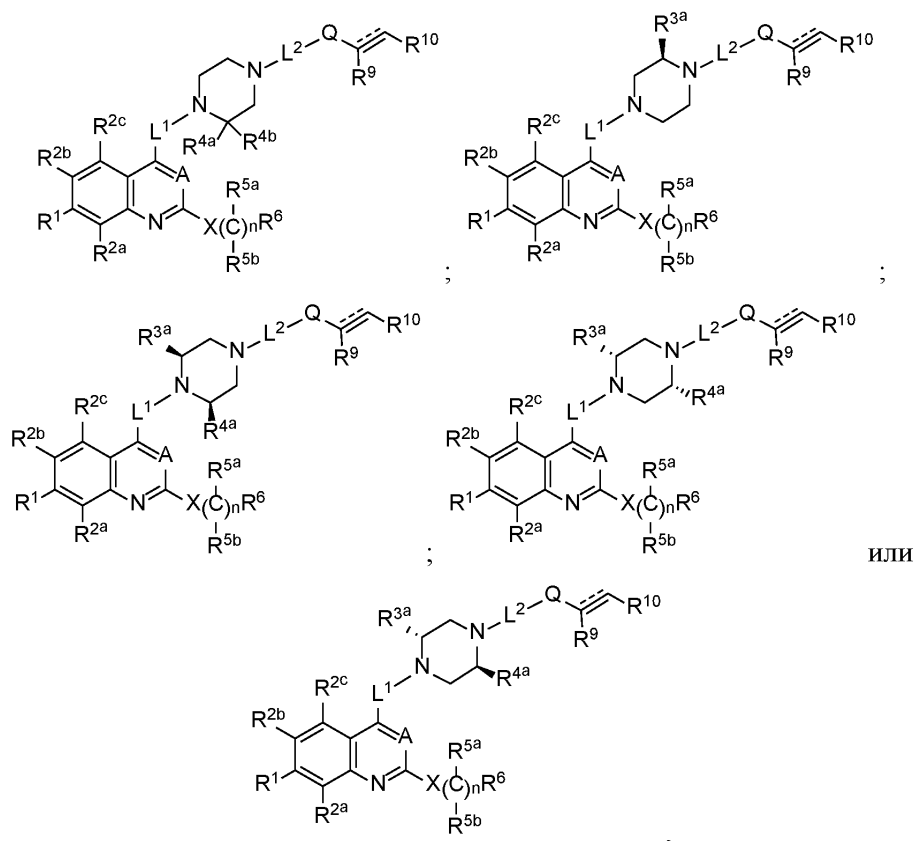
В некоторых вариантах осуществления из вышеприведенных X представляет собой связь. В других

вариантах осуществления X представляет собой -O-. В отдельных вариантах осуществления X представляет собой -NR⁷-. В некоторых других отдельных вариантах осуществления X представляет собой -S-. В других отдельных вариантах осуществления X представляет собой связь, n равняется 1, и R^{5a} и R^{5b} соединены с образованием оксо.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления по меньшей мере два из R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} и R^{4b} не представляют собой H.

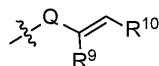
В некоторых других отдельных вариантах осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур:





где R^{3a} и R^{4a} независимо представляют собой -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси, C₁-C₆алкинил, гидроксialкил, алкоксиалкил, аминилалкил, алкиламинилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил, аминилкарбонилалкил или аминилкарбонил. Например, в определенных вариантах осуществления один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой C₁-C₆алкил. В других вариантах осуществления два из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} представляют собой C₁-C₆алкил. В различных из вышеприведенных вариантов осуществления C₁-C₆алкил представляет собой метил.

В еще нескольких из любых вышеприведенных вариантов осуществления E характеризуется следующей структурой:

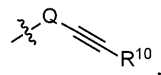


где Q представляет собой -C(=O)-, -C(=NR⁸)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- или -NR⁸S(=O)₂-;

R^8 представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидроксialкил; R^9 представляет собой H, -OH, -CN или C₁-C₆алкил; и

каждый из R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, циано, карбоксил, C₁-C₆алкил, алкоксикарбонил, аминилалкил, алкиламинилалкил, арил, гетероцикл, гетероциклиалкил, гетероарил или гидроксialкил, или R^9 и R^{10} соединены с образованием карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца.

В еще нескольких из любых вышеприведенных вариантов осуществления E характеризуется следующей структурой:



где Q представляет собой -C(=O)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- или -NR⁸S(=O)₂-;

R^8 представляет собой H, C₁-C₆алкил или гидроксialкил; и

R^{10} представляет собой H, C₁-C₆алкил, аминилалкил, алкиламинилалкил или гидроксialкил.

Как правило, фрагмент Q выбран для оптимизации реакционной способности (т.е. электрофильности) E. В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления Q представляет собой -C(=O)-, -NR⁸C(=O)-, -S(=O)₂- или -NR⁸S(=O)₂-. В определенных из вышеприведенных вариантов осуществления Q представляет собой -C(=O)-. В других вариантах осуществления Q представляет собой -S(=O)₂-. В еще нескольких вариантах осуществления Q представляет собой -NR⁸C(=O)-. В еще нескольких отдельных вариантах осуществления Q представляет собой -NR⁸S(=O)₂-.

В некоторых других из вышеприведенных вариантов осуществления Q представляет собой

$-C(=NR^{8'})$ -, где $R^{8'}$ представляет собой H, -OH, -CN или C_1 - C_6 алкил. Например, в некоторых вариантах осуществления $R^{8'}$ представляет собой H. В других вариантах осуществления $R^{8'}$ представляет собой -CN. В других вариантах осуществления $R^{8'}$ представляет собой -OH.

В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления R^8 представляет собой H. В других из этих вариантов осуществления R^8 представляет собой гидроксиалкил, например, в некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил представляет собой 2-гидроксиалкил.

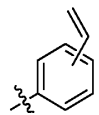
В некоторых из любых вышеприведенных вариантов осуществления по меньшей мере один из R^9 или R_{10} представляет собой H. Например, в некоторых вариантах осуществления каждый из R^9 и R^{10} представляет собой H.

В других из вышеприведенных вариантов осуществления R^{10} представляет собой алкиламиниалкил. В некоторых из этих вариантов осуществления R^{10} характеризуется следующей структурой:

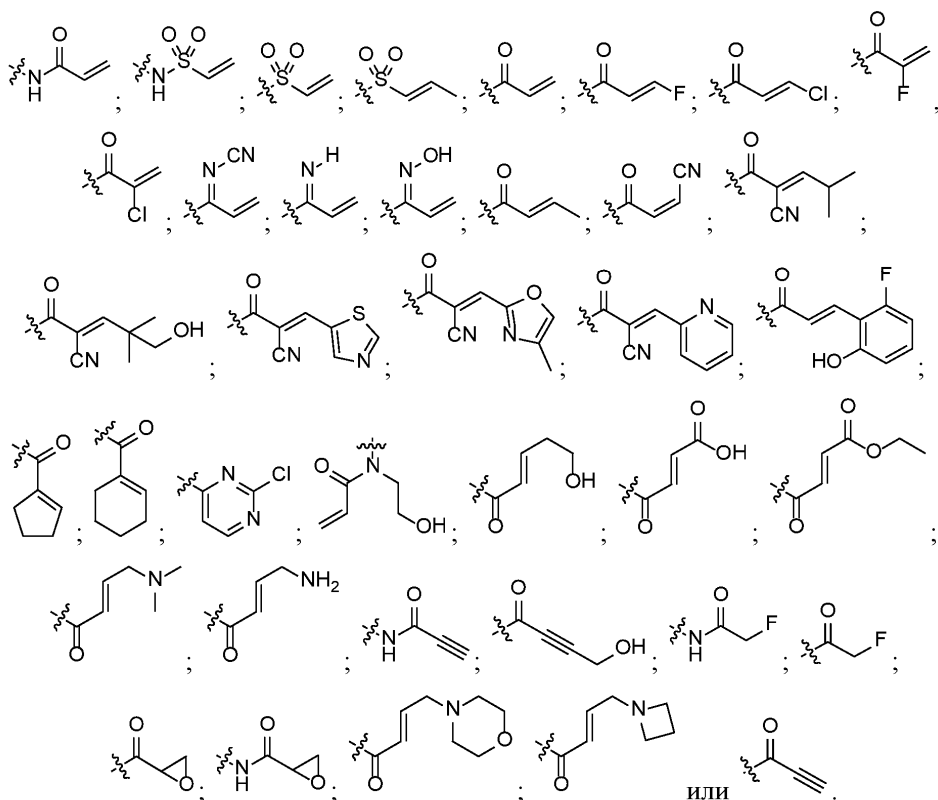


В других вариантах осуществления R^{10} представляет собой гидроксиалкил, например 2-гидроксиалкил.

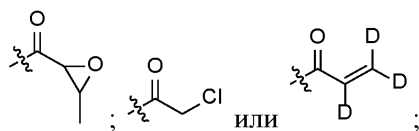
В некоторых других отдельных вариантах осуществления из вышеприведенных вариантов осуществления R^9 и R^{10} соединены с образованием карбоциклического кольца. Например, в некоторых из этих вариантов осуществления карбоциклическое кольцо представляет собой цикlopентеновое, циклогексеновое или фенильное кольцо. В других вариантах осуществления карбоциклическое кольцо представляет собой цикlopентеновое или циклогексеновое кольцо. В других вариантах осуществления карбоциклическое кольцо представляет собой фенильное кольцо, например фенильное кольцо, характеризующееся следующей структурой:



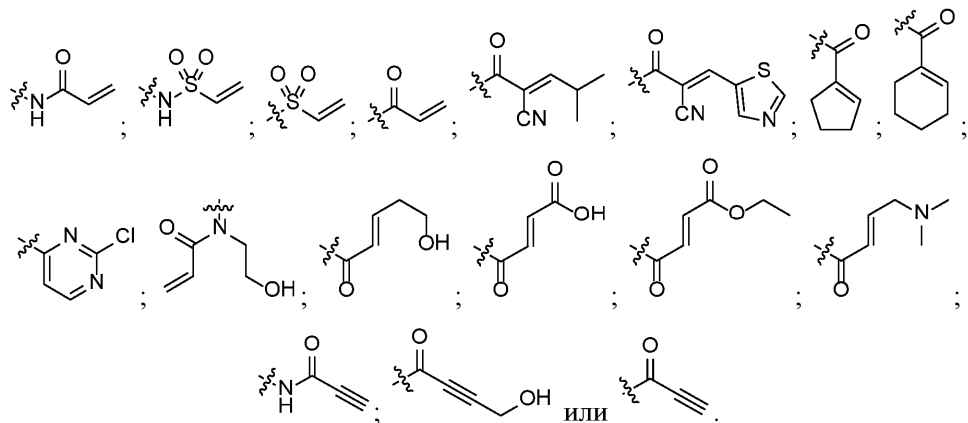
В некоторых из любых вышеприведенных вариантов осуществления E представляет собой электрофил, способный связываться с белком KRAS, HRAS или NRAS, содержащим мутацию G12C. В некоторых вариантах осуществления электрофил E способен образовывать необратимую ковалентную связь с G12C-мутантным белком KRAS, HRAS или NRAS. В некоторых случаях электрофил E может связываться с цистеиновым остатком в положении 12 G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. В различных вариантах осуществления любого из вышеприведенного E характеризуется одной из следующих структур:



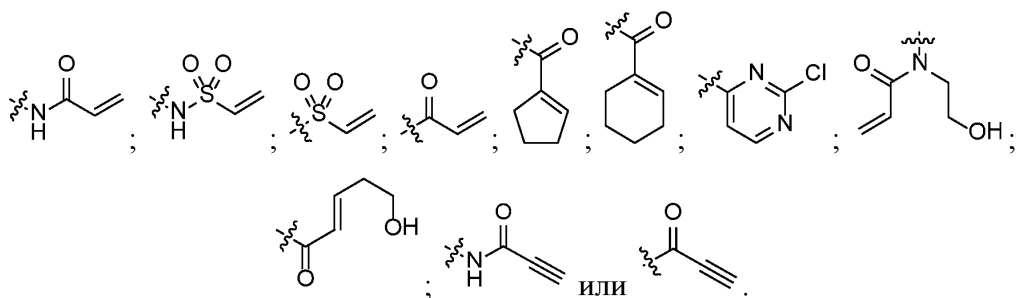
В отдельных вариантах осуществления E характеризуется одной из следующих структур:



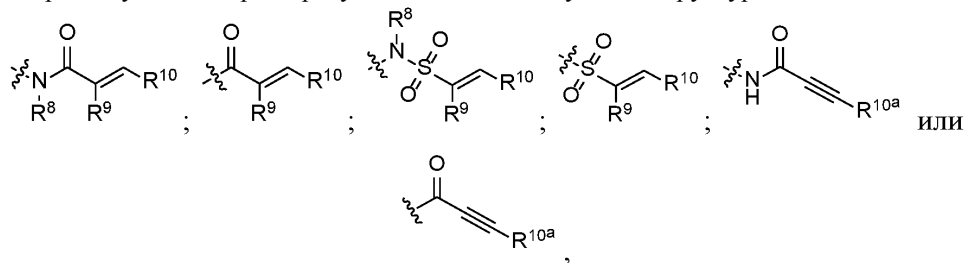
В других вариантах осуществления любого из вышеприведенных Е характеризуется одной из следующих структур:



В отдельных вариантах осуществления Е характеризуется одной из следующих структур:



В некоторых случаях Е характеризуется одной из следующих структур:



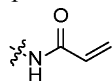
где R^8 представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил;

R^9 представляет собой Н, циано или C_1 - C_6 алкил, или R^9 соединен с R^{10} с образованием карбоцикла;

R^{10} представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил или R^{10} соединен с R^9 с образованием карбоцикла, и

R^{10a} представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил.

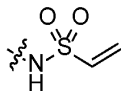
В некоторых вариантах осуществления Е представляет собой



В некоторых вариантах осуществления Е представляет собой



В некоторых вариантах осуществления Е представляет собой



В некоторых из любых вышеприведенных вариантов осуществления L^1 представляет собой связь. В других вариантах осуществления L^1 представляет собой NR^7 . Например, в некоторых из этих вариантов

осуществления R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления L^1 представляет собой NH.

L^2 может быть выбран для обеспечения соответствующего расстояния и/или ориентации E-группы для образования связи с белком KRAS, HRAS или NRAS. В некоторых из вышеприведенных вариантов осуществления L^2 представляет собой связь. В других из вышеприведенных вариантов осуществления L^2 представляет собой алкилен. В некоторых вариантах осуществления алкилен является замещенным. В других вариантах осуществления алкилен является незамещенным. Например, в некоторых вариантах осуществления L^2 представляет собой CH_2 или CH_2CH_2 .

В определенных вариантах осуществления в каждом случае R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, и в каждом случае R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, при условии, что по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H.

В других из вышеприведенных вариантов осуществления в каждом случае R^{3a} и R^{4a} независимо представляют собой H, -OH, гидроксиалкил, циано или аминилкарбонил, и R^{3b} и R^{4b} представляют собой H, при условии, что по меньшей мере один из R^{3a} или R^{4a} не представляет собой H.

В определенных других вариантах осуществления R^{3a} и R^{4a} представляют собой H, и в каждом случае R^{3b} и R^{4b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, при условии, что по меньшей мере один из R^{3b} или R^{4b} не представляет собой H.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой H, и по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} представляет собой -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, и R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} представляют собой H.

В другом из вышеприведенных вариантов осуществления в каждом случае R^{3a} и R^{4a} независимо представляют собой H или C_1 - C_6 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{3a} или R^{4a} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^{3a} , R^{4a} , R^{3b} и R^{4b} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил. В некоторых вариантах осуществления один вариант R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил, а оставшийся R^{3a} и каждый из R^{4a} представляет собой H. В некоторых других вариантах осуществления два варианта R^{3a} представляют собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил, а оставшийся R^{3a} и каждый из R^{4a} представляет собой H. В некоторых других вариантах осуществления один вариант R^{3a} и один вариант R^{4a} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил, а каждый из оставшихся R^{3a} и R^{4a} представляет собой H.

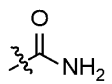
В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, а R^{3a} , R^{3b} и R^{4b} представляют собой H.

В других вариантах осуществления R^{3a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, и R^{3b} соединен с R^{4b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

В еще нескольких вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, гидроксиалкил, аминилалкил, цианоалкил, карбоксиалкил или аминилкарбонил, и R^{4b} соединен с R^{3b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца.

В других вариантах осуществления R^{3a} и R^{3b} соединены с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца. В других вариантах осуществления R^{4a} и R^{4b} соединены с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца.

В еще одних вариантах осуществления R^{3a} или R^{4a} представляет собой аминилкарбонил. Например, в определенных вариантах осуществления аминилкарбонил представляет собой



В других вариантах осуществления R^{3a} или R^{4a} представляет собой пиано. В других вариантах осуществления R^{3a} или R^{4a} представляет собой -OH. В других вариантах осуществления R^{3a} или R^{4a} представляет собой гидроксиалкил, например гидроксиметил.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеприведенных соединений (например, соединений структур (I), (I'a), (I'b), (I'c), (I'd) или (I'e)) R^1 представляет собой арил или гетероарил, и R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо выбраны из H и галогена, например, в некоторых дополнительных вариантах осуществления R^1 представляет собой арил или гетероарил, и R^{2a} и R^{2b} независимо выбраны из галогена, такого как хлор и фтор, и R^{2c} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой арил или гетероарил, R^{2a} представляет собой хлор, R^{2b} представляет собой фтор, и R^{2c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой арил или гетероарил, один из R^{2a} или R^{2b} представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, и другой из R^{2a} или R^{2b} представляет собой H.

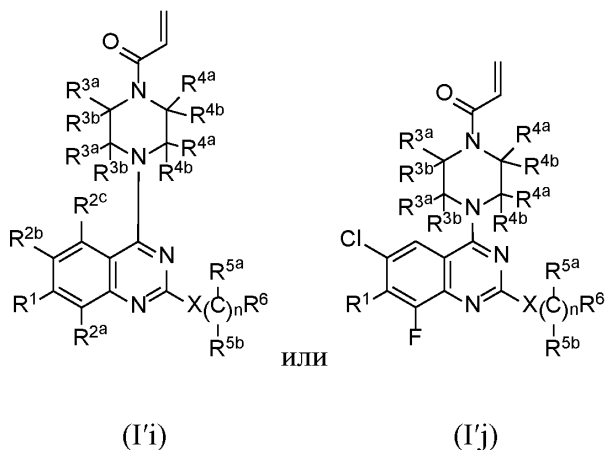
В некоторых вариантах осуществления какого-либо из соединений, описанных в данном документе, C_1 - C_6 галогеналкил представляет собой CF_3 (например, если один или более из R^{2a} , R^{2b} или R^{2c} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил).

В некоторых вариантах осуществления m^1 равняется 1. В других вариантах осуществления m^1 равняется 2. В еще нескольких вариантах осуществления m^1 равняется 3. В отдельных вариантах осуществления m^2 равняется 1. В некоторых других вариантах осуществления m^2 равняется 2. В еще нескольких других вариантах осуществления m^2 равняется 3.

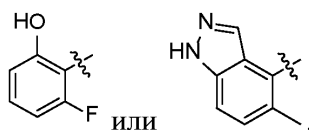
В некоторых других конкретных вариантах осуществления любого из вышеприведенных соединений m^1 равняется 1, и m^2 равняется 1. В других вариантах осуществления m^1 равняется 1, и m^2 равняется 2. В еще других вариантах осуществления m^1 равняется 2, и m^2 равняется 2. В нескольких вариантах осуществления m^1 равняется 1, и m^2 равняется 3.

В любом из вышеприведенных вариантов осуществления каждый из G^1 и G^2 независимо выбран из N и CH. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из G^1 или G^2 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления каждый из G^1 и G^2 представляет собой N, и каждый из m^1 и m^2 равняется 2. В некоторых других вариантах осуществления по меньшей мере один из G^1 или G^2 представляет собой CH. В других вариантах осуществления каждый из G^1 и G^2 представляет собой CH.

Например, в других вариантах осуществления соединения характеризуются одной из следующих структур (I'i) или (I'j):



где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , X и n являются такими, как определено в соответствии с любым из вышеприведенных вариантов осуществления, при условии, что по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H. В некоторых более конкретных вариантах осуществления соединений (I'i) или (I'j), R^1 характеризуется одной из следующих структур:

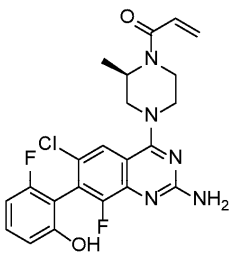
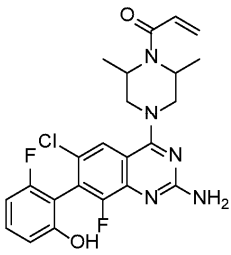
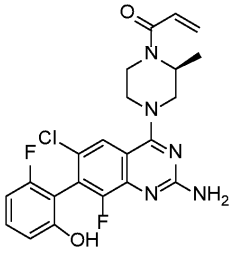


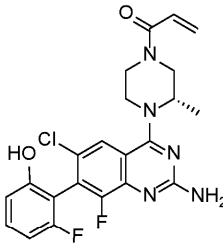
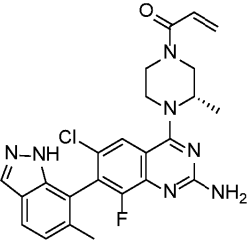
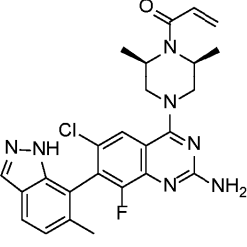
В любом из вышеприведенных вариантов осуществления A представляет собой N. В других из вышеприведенных вариантов осуществления A представляет собой C-CN. В еще одних из вышеприведенных вариантов осуществления A представляет собой CH.

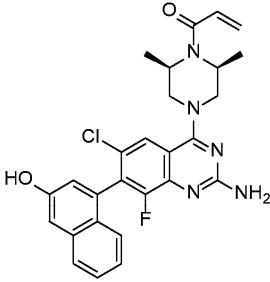
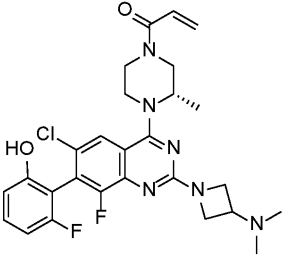
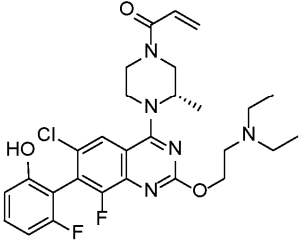
Некоторые варианты осуществления соединений включают более одного стереоизомера. Другие варианты осуществления относятся к одному стереоизомеру. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой рацематы (например, смесь атропоизомеров), однако в других вариантах осуществления соединения в значительной степени представляют собой один изомер, например очищенный в значительной степени атропоизомер. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой очищенный в значительной степени S-атропоизомер. В некоторых отдельных вариантах осуществления соединения представляет собой очищенный в значительной степени R-атропоизомер.

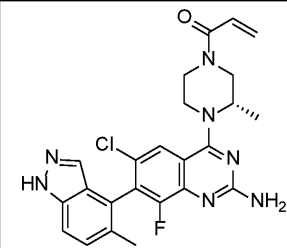
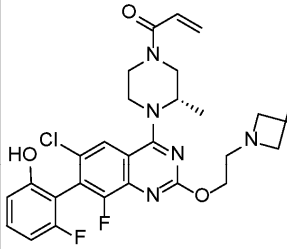
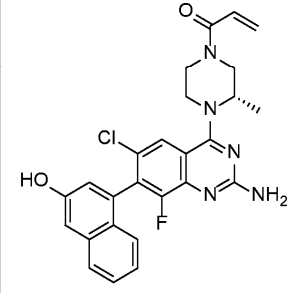
В различных отдельных вариантах осуществления соединения характеризуется одной из следующих структур, приведенных в табл. 1 ниже. Каждое из соединений в табл. 1 получали и анализировали путем масс-спектрометрии и/или 1H ЯМР. Экспериментальные данные масс-спектрометрии включены в табл. 1. Иллюстративные процедуры синтеза описаны более подробно ниже и в примерах. Общие способы, посредством которых можно получить соединения, представлены ниже и указаны в табл. 1.

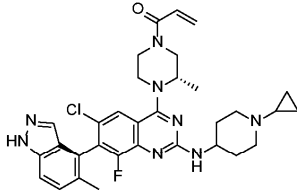
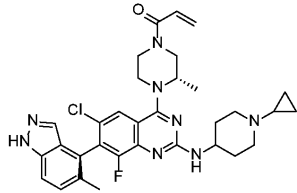
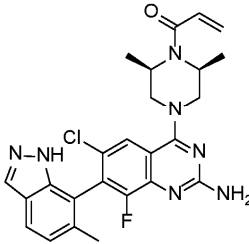
Таблица 1. Иллюстративные соединения

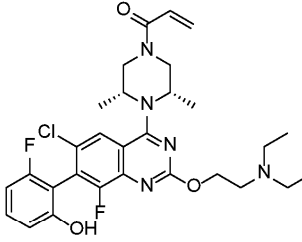
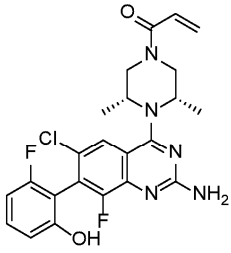
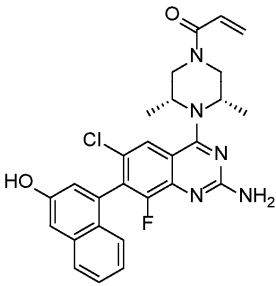
№	Структура	Название	Способ	[M+H] ⁺
1		1-((2R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	460,10
2		1-(4-(2-Амино-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	474,15
3		1-((2S)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	460,05

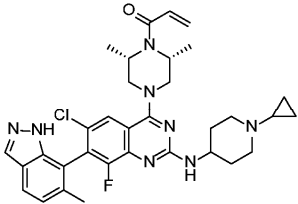
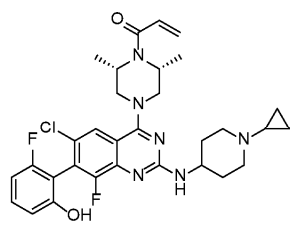
4		1-((3S)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	460,15
5		1-((3S)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	480,25
6		1-((2S,6R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	494,25

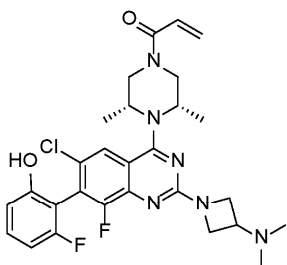
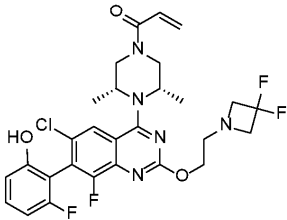
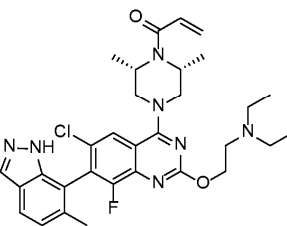
7		1-((2S,6R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	506,30
8		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	543,30
9		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	560,30

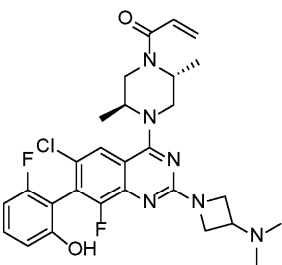
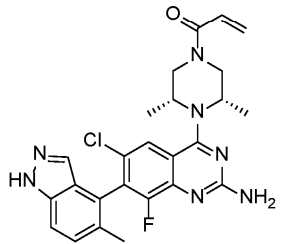
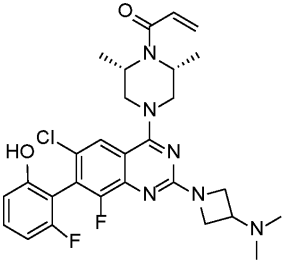
10		1-((3S)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	480,20
11		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	580,30
12		1-((3S)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	492,30

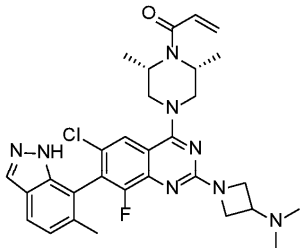
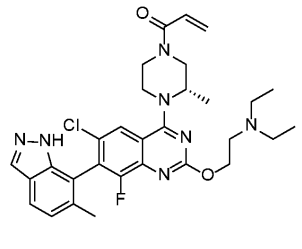
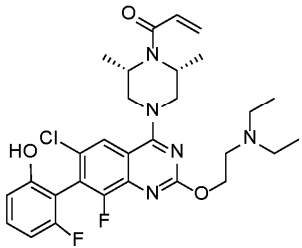
13		1-((S)-4-(6-хлор-2-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-8-фтор-7-((R)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	603,45
14		1-((S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-((S)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	603,45
15		1-((2S,6R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	494,30

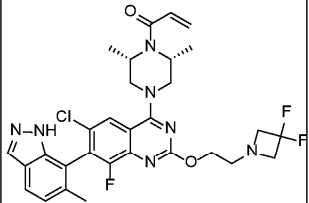
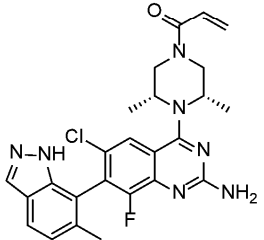
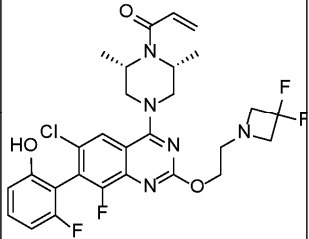
16		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	574,40
17		1-((3S,5R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	474,30
18		1-((3S,5R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	506,30

19		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,45
20		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	597,40

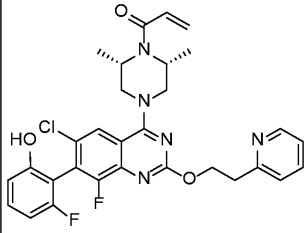
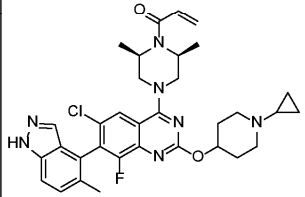
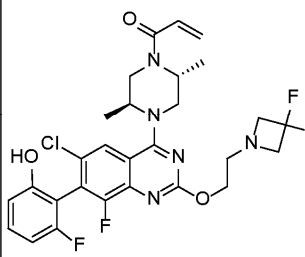
21		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	557,4
22		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,35
23		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	594,45

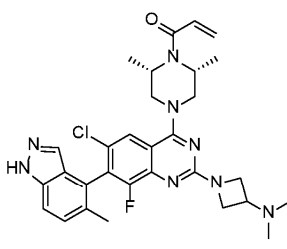
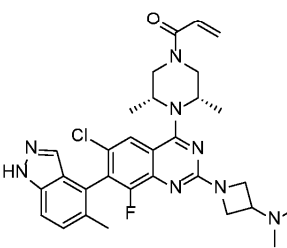
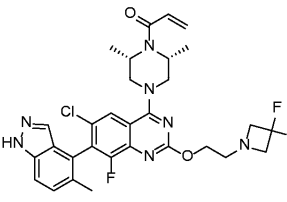
24		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	557,2
25		1-((3S,5R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	494,40
26		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	557,40

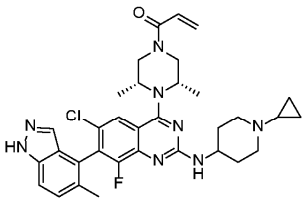
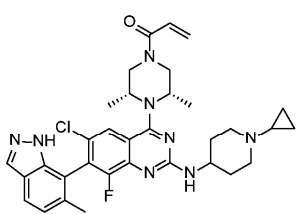
27		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	557,40
28		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	580,40
29		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	574,40

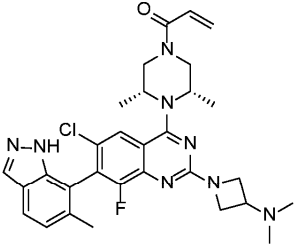
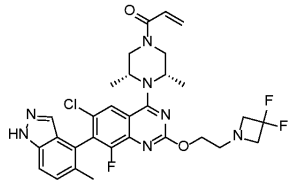
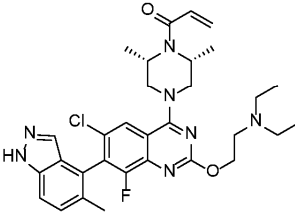
30		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	614,35
31		1-((3S,5R)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	494,30
32		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,35

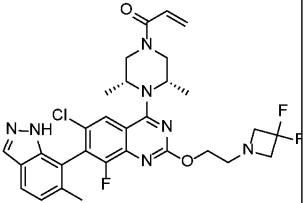
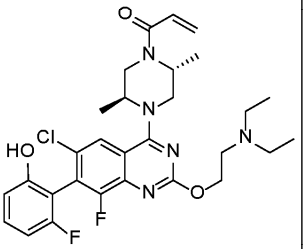
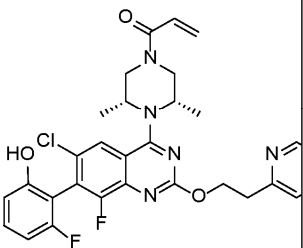
33		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,40
34		1-((3S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	516,1
35		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	530,1

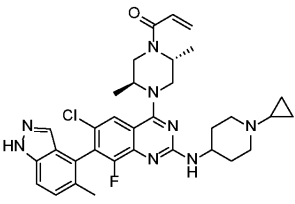
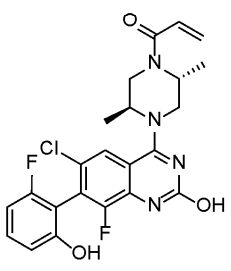
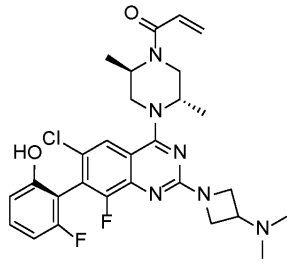
36		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	581,2
37		1-((2S,6R)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	618,3
38		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,2

39		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,40
40		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,40
41		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	614,35

42		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,35
43		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,40

44		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,35
45		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	614,25
46		1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	594,40

47		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	614,35
48		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	574,35
49		1-((3S,5R)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	581,2

50		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,3
51		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-гидроксихиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	475,1
52		1-((2R,5S)-4-((S)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	557,30

53		1-((2R,5S)-4-((R)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	557,30
54		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	577,2
55		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	614,2

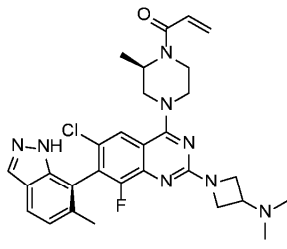
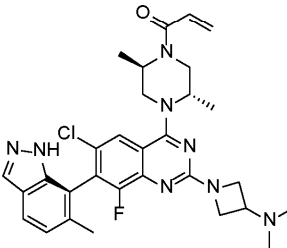
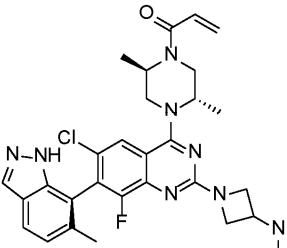
56		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,3
57		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	580,25
58		1-((S)-4-((S)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,30

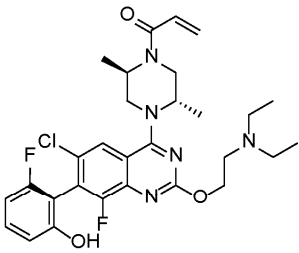
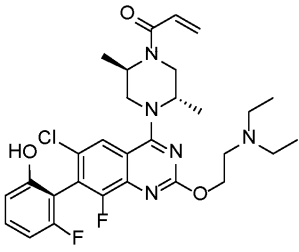
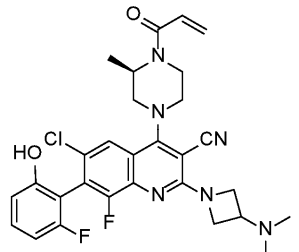
59		1-((S)-4-((R)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,30
60		1-((R)-4-((S)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,30
61		1-((R)-4-((R)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,30

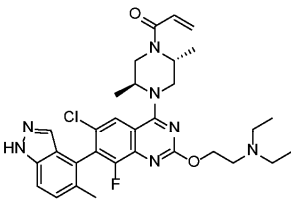
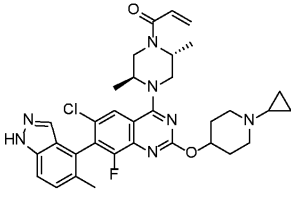
62		1-((R)-4-((R)-6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	580,30
63		1-((R)-4-((S)-6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	580,30
64		1-((3R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	544,1

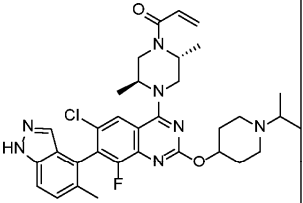
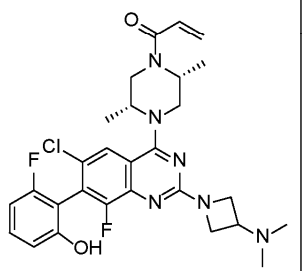
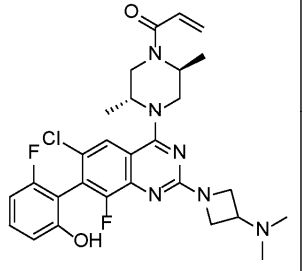
65		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	580,2
66		1-((3R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	530,1
67		1-((2R,6S)-4-((S)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	557,35

68		1-((2R,6S)-4-((R)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	557,35
69		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,35
70		1-((R)-4-((R)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,35

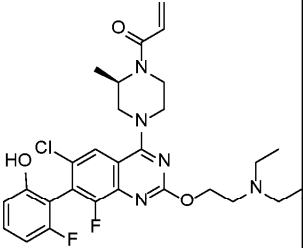
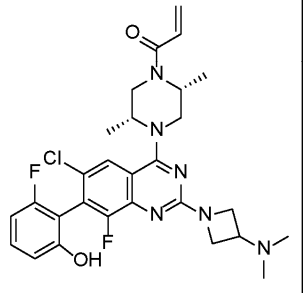
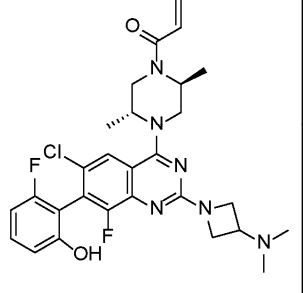
71		1-((R)-4-((S)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,35
72		1-((2R,5S)-4-((R)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,4
73		1-((2R,5S)-4-((S)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,40

74		1-((2R,5S)-4-((R)-6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	574,4
75		1-((2R,5S)-4-((S)-6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	574,40
76		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	E	567,35

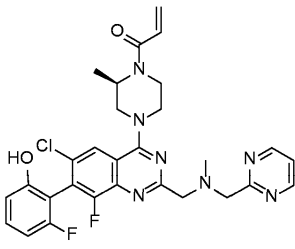
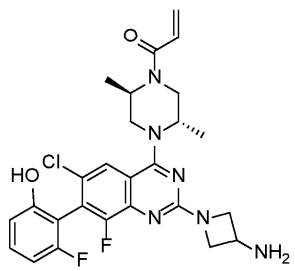
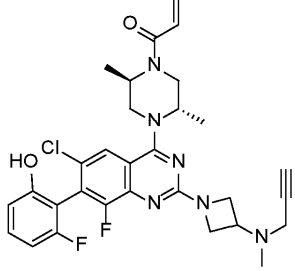
77		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	594,2
78		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	618,3

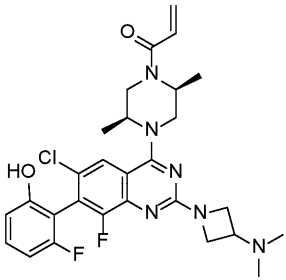
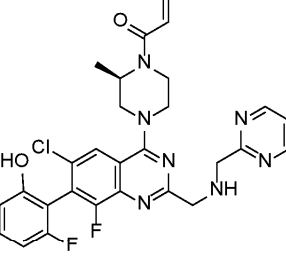
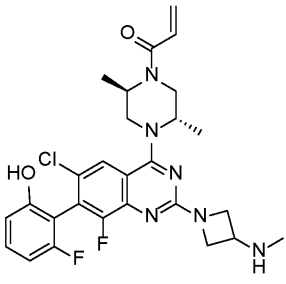
79		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-2-((1-метил-1H-индазол-4-ил)окси)-7-(5-метил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	620,3
80		1-((2R,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	557,2
81		1-((2S,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	557,2

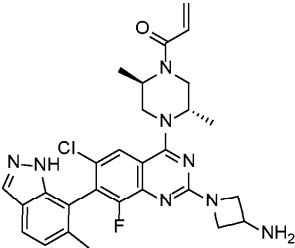
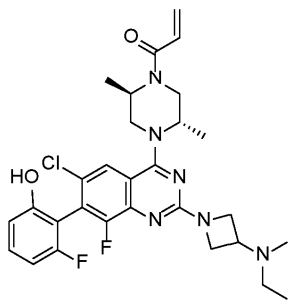
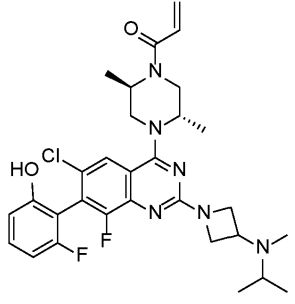
82		1-((2S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азети-дин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназ олин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	543,30
83		1-((2R,5S)-4-((R)-6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназ олин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,2
84		1-((2R,5S)-4-((S)-6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназ олин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,2

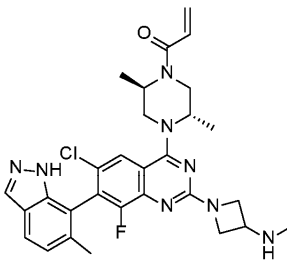
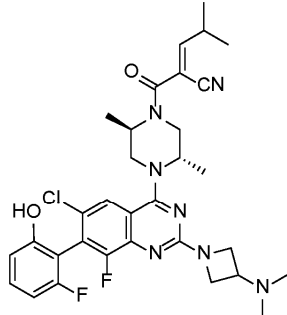
85		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	560,2
86		1-((2R,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	557,2
87		1-((2S,5R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназولين-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	557,2

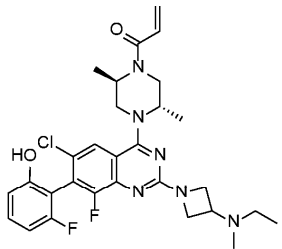
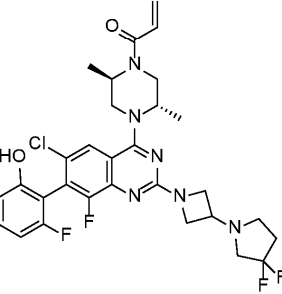
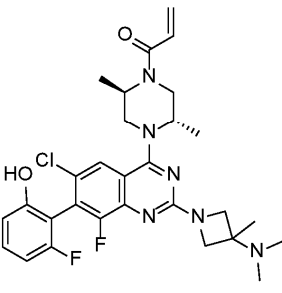
88		1-((2S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,30
89		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,35
90		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	594,35

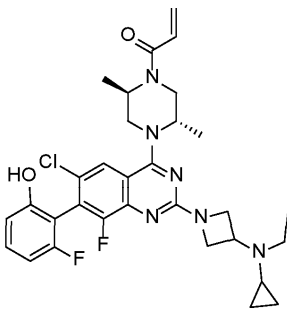
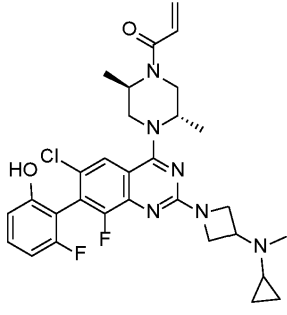
91		1-((2R)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-((метил(пиримидин-2-илметил)амино)метил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	580,35
92		1-((2R,5S)-4-(2-(3-аминоазетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	529,40
93		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-(метил(проп-2-ин-1-ил)амино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	581,40

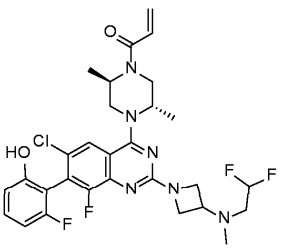
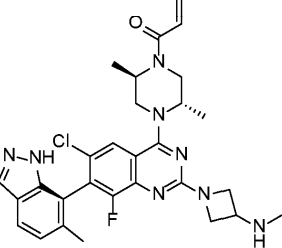
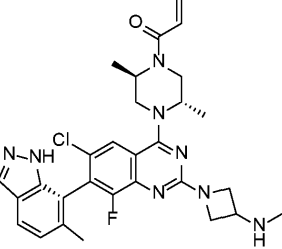
94		1-((2S,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	557,2
95		1-((2R)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(((пиримидин-2-илметил)амино)метил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	566,35
96		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-(метиламино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	543,30

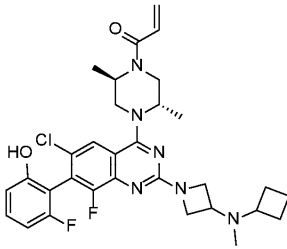
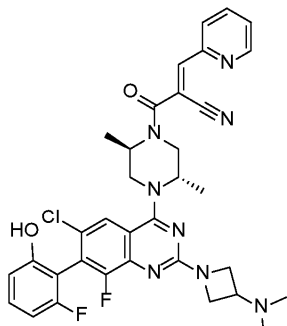
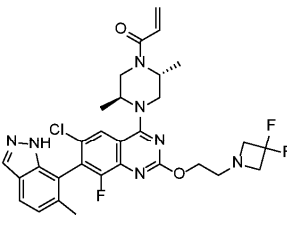
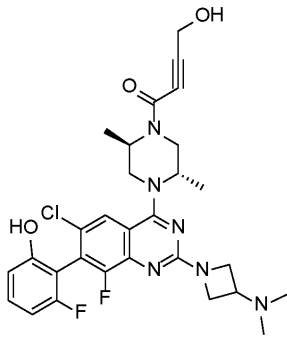
97		1-((2R,5S)-4-(2-(3-аминоазетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	549,25
98		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	625,30
99		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(3-(изопропил(метил)амино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	585,35

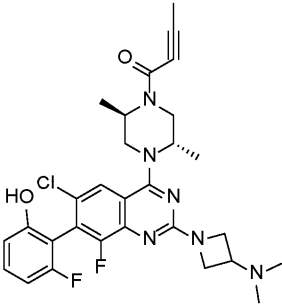
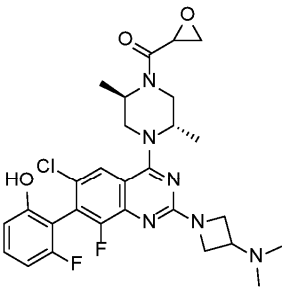
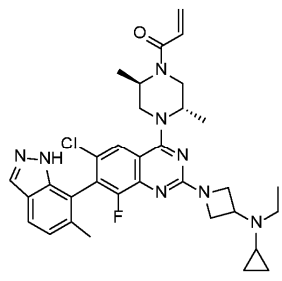
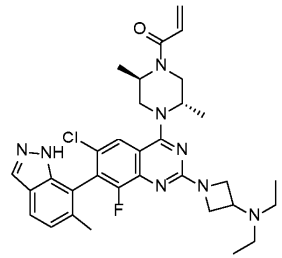
100		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-2-(3-(метиламино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,40
101		(E)-2-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбонил)-4-метилпент-2-еннитрил	С	624,35

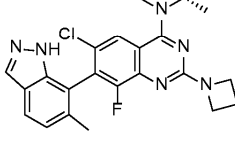
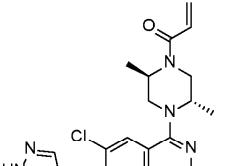
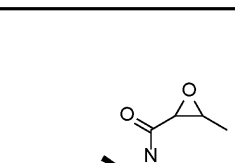
102		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	571,25
103		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	619,30
104		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	571,40

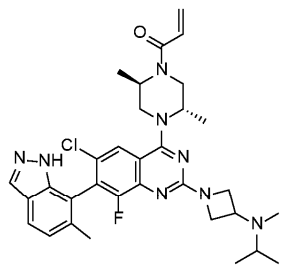
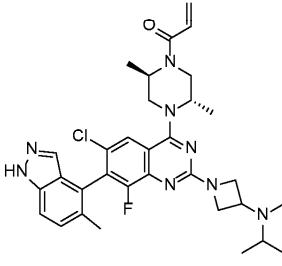
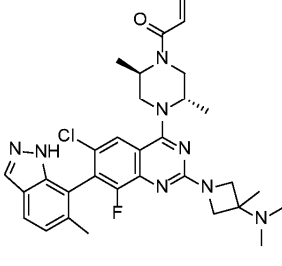
105		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	597,40
106		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	583,35

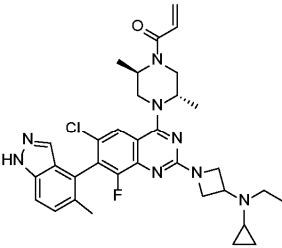
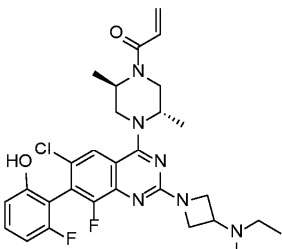
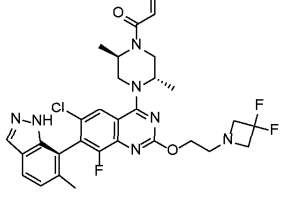
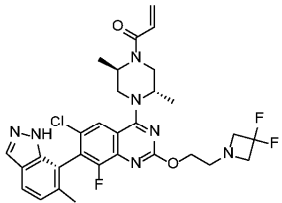
107		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	607,30
108		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((R)-6-метил-1Н-индазол-7-ил)-2-(3-(метиламино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,20
109		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-6-метил-1Н-индазол-7-ил)-2-(3-(метиламино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,25

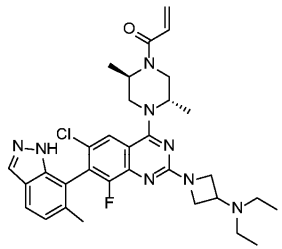
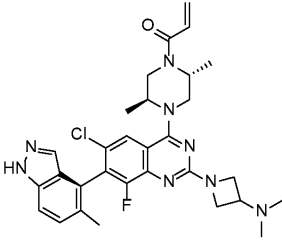
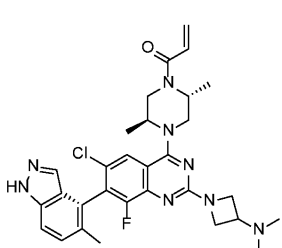
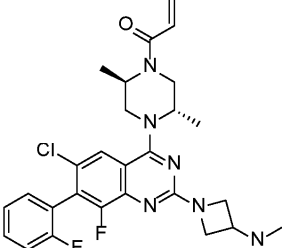
110		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	597,35
111		(E)-2-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбонил)-3-(пиридин-2-ил)акрилонитрил	C	659,30
112		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	614,1
113		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-гидоксибут-2-ин-1-он	C	585,30

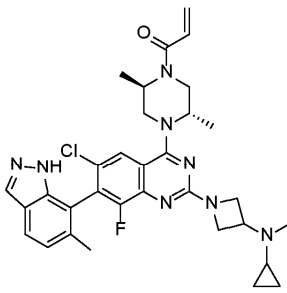
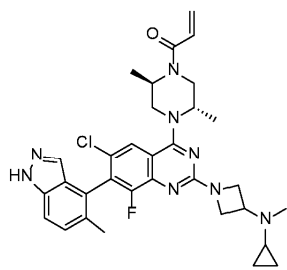
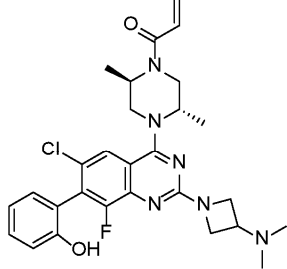
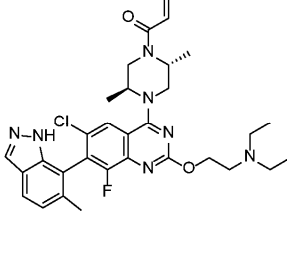
114		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он	С	569,30
115		((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(оксиран-2-ил)метанон	С	573,30
116		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,35
117		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	605,30

118		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,25
119		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,30
120		((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)(3-метилоксиран-2-ил)метанон	С	587,30
121		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,40

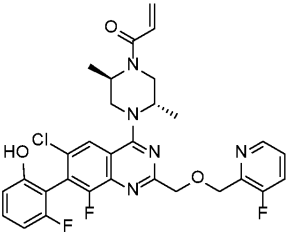
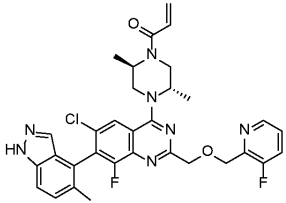
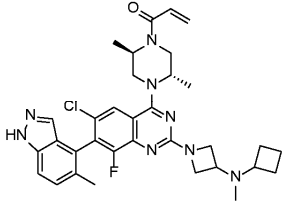
122		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-2-(3-(изопропил(метил)амино)азетидин-1-ил)-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	607,30
123		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-2-(3-(изопропил(метил)амино)азетидин-1-ил)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	607,45
124		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,30

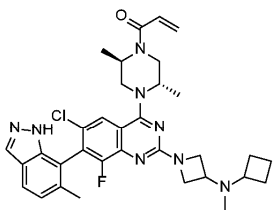
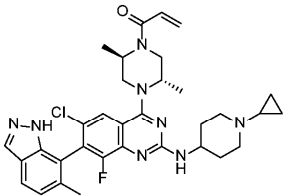
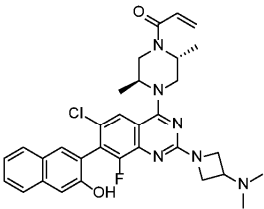
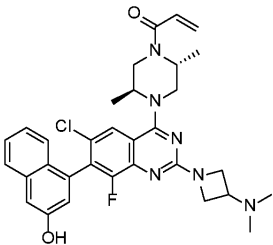
125		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклопропил(этил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,30
126		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	585,40
127		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-((R)-6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	614,25
128		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-((S)-6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	614,25

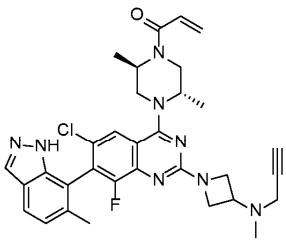
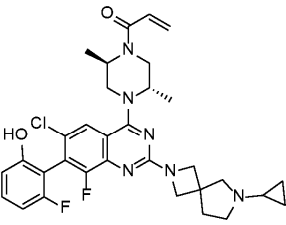
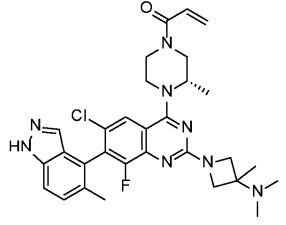
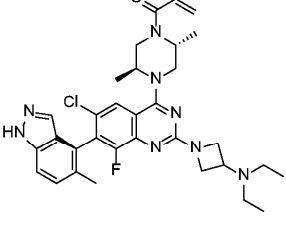
129		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	605,50
130		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,25
131		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,25
132		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фторфенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	541,25

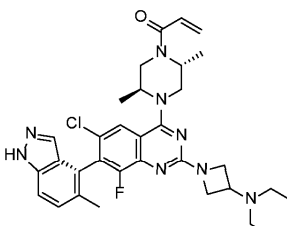
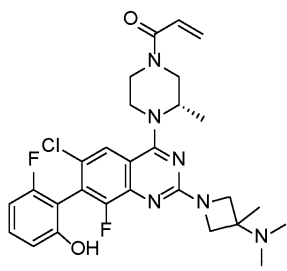
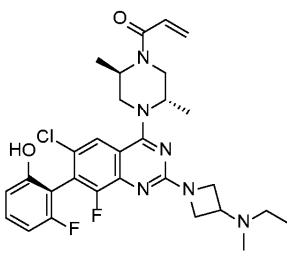
133		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	603,30
134		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклопропил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	603,25
135		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-(гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	539,25
136		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	593,7

137		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)окси)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	617,6
138		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	597,3
139		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	597,3
140		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(6-циклопропил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	629,5

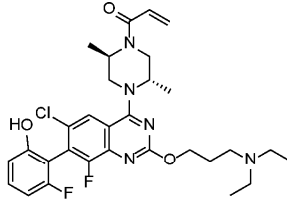
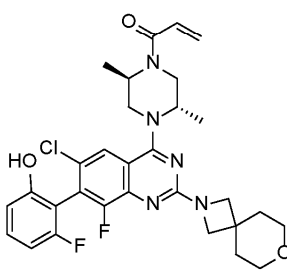
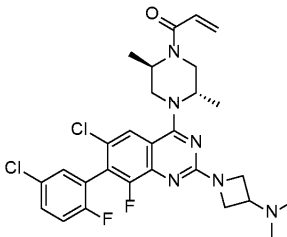
141		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(((3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	597,6
142		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-2-(((3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	F	617,6
143		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	617,4

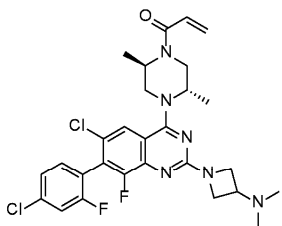
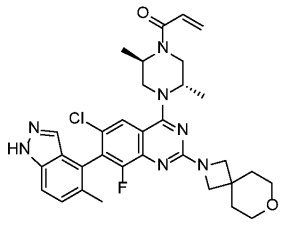
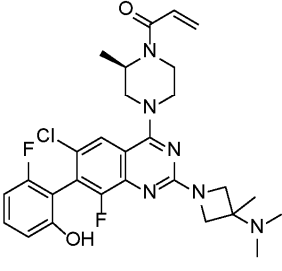
144		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(циклобутил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,4
145		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,4
146		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	589,2
147		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	589,2

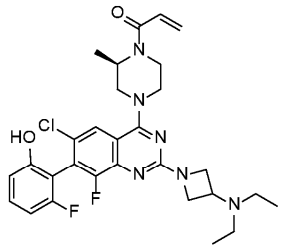
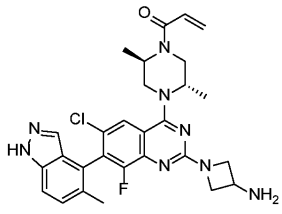
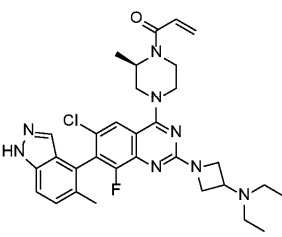
148		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-2-(3-(метил(проп-2-ин-1-ил)амино)азетидин-1-ил)-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	601,3
149		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(6-циклопропил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	609,4
150		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,4
151		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	605,3

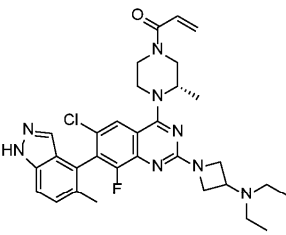
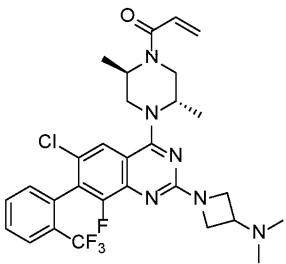
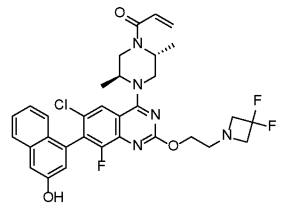
152		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	605,3
153		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	557,2
154		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	571,2

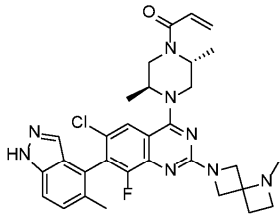
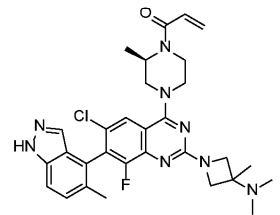
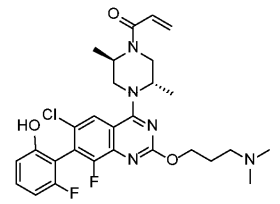
155		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	571,2
156		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-((R)-6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	594,3
157		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-((S)-6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	588,3

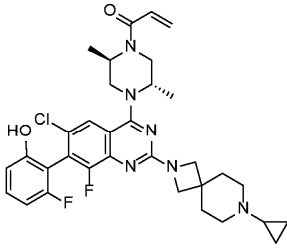
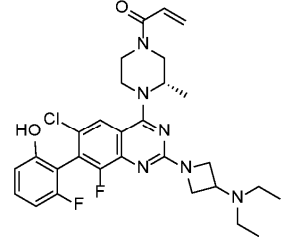
158		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)пропокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	588,3
159		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	584,3
160		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-7-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	575,3

161		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-7-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	575,3
162		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	604,3
163		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	557,3

164		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	571,2
165		1-((2R,5S)-4-(2-(3-аминоазетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	549,4
166		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,4

167		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,4
168		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-(трифторметил)фенил)-хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,4
169		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)-хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	626,2

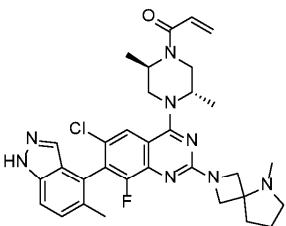
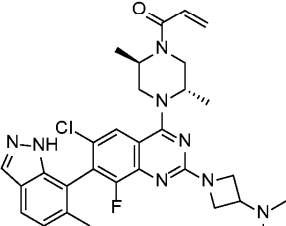
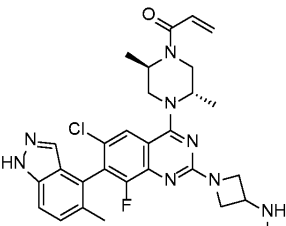
170		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(1-метил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	589,3
171		1-((2R)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,4
172		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	560,3

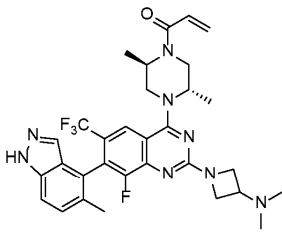
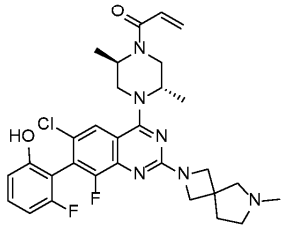
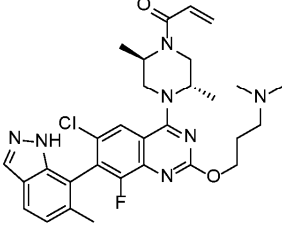
173		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(7-циклопропил-2,7-диаза Spiro[3.5]нонан-2-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	623,2
174		1-((3S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	571,4

175		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	585,3
176		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диэтиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	585,3
177		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(5-метил-2,5-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	583,3

178		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	623,3
179		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	699,3
180		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	559,3
181		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	592,3

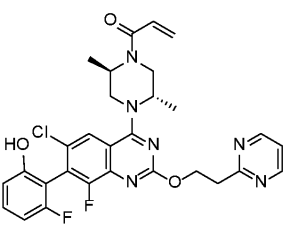
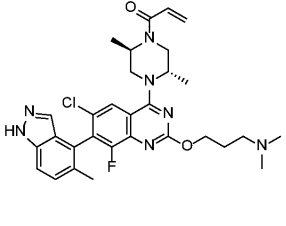
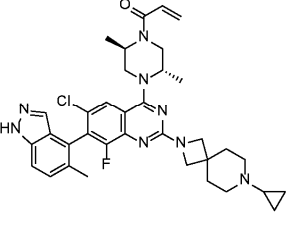
182		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(6-циклопропил-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	643,4
183		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(6-метил-2,6-diazаспиро[3.5]нонан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	597,3
184		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(1-метил-1,6-diazаспиро[3.3]гептан-6-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	569,3
185		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	667,4

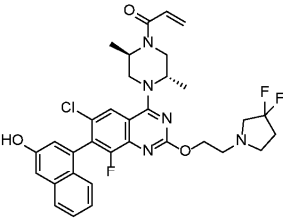
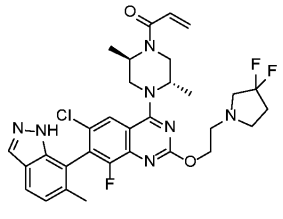
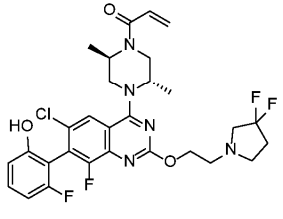
186		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(5-метил-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	603,3
187		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	611,4
188		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(3-(метиламино)азетидин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,3

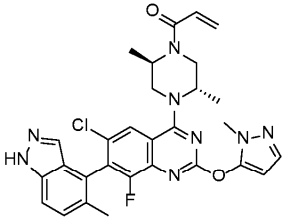
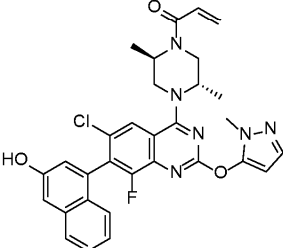
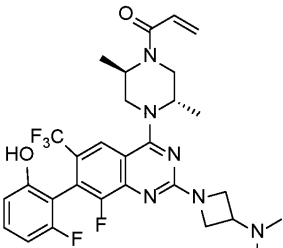
189		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	611,4
190		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	С	583,3
191		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	580,3

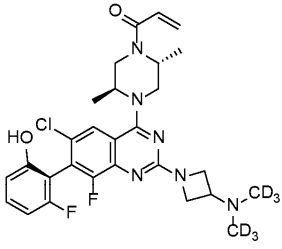
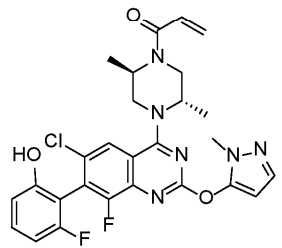
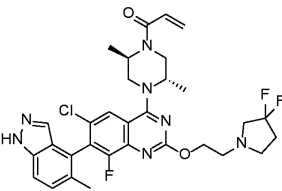
192		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	556,3
193		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	576,3
194		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	617,5

195		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(6-циклопропил-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	623,3
196		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(бис(тридеутерометил)амино)азетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	563,4
197		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	601,4

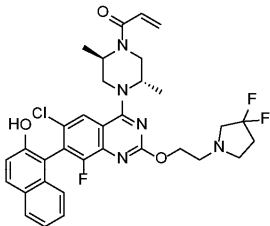
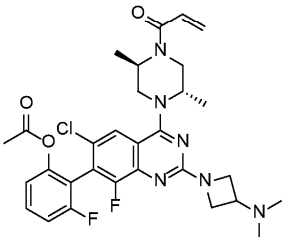
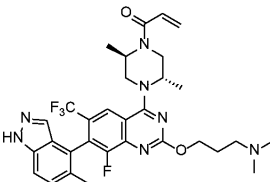
198		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	581,3
199		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	580,3
200		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(7-циклопропил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	643,5

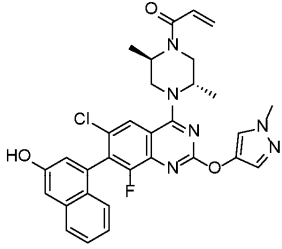
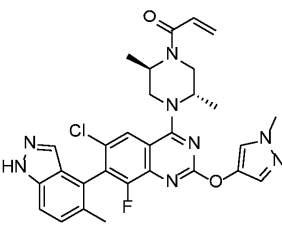
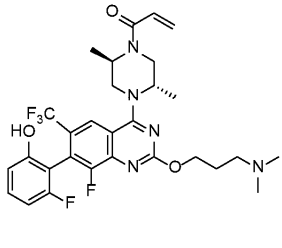
201		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	640,3
202		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	628,4
203		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	608,4

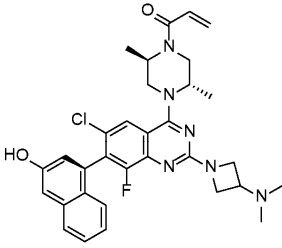
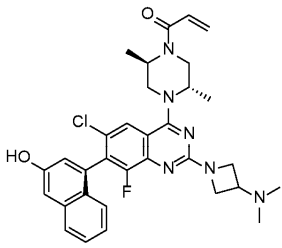
204		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	575,4
205		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафталин-1-ил)-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)окси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	587,4
206		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-6-хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	591,3

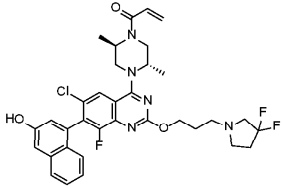
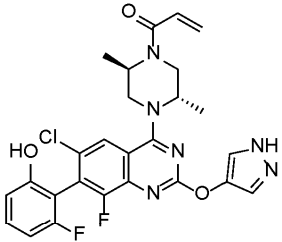
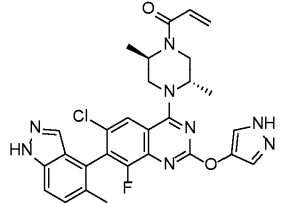
207		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(бис(тридеутерометил)амино)азетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	563,4
208		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)окси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	555,4
209		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	628,3

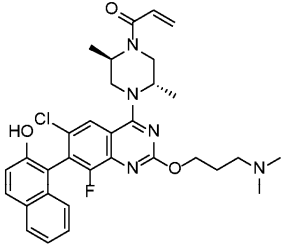
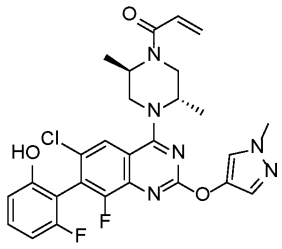
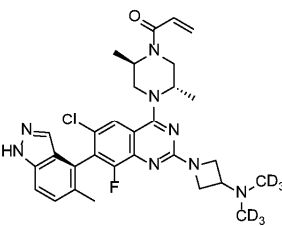
210		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	626,4
211		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	589,2
212		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(бис(тридейтерометил)амино)азетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	563,4

213		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	640,4
214		2-(4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-3-фторфенилацетат	C	599,5
215		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	614,4

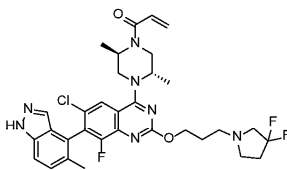
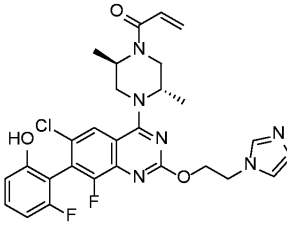
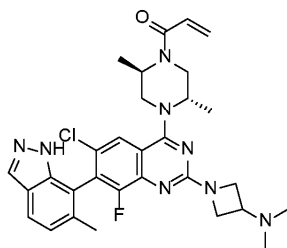
216		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафталин-1-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-илокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	587,3
217		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-илокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	575,3
218		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидрокси-1-нафтил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	594,4

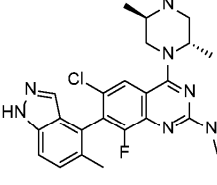
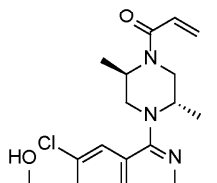
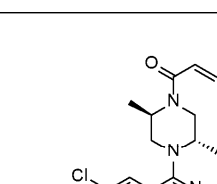
219		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	589,4
220		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	589,4

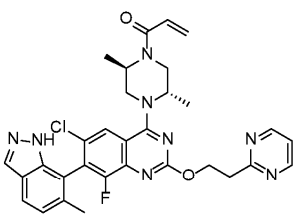
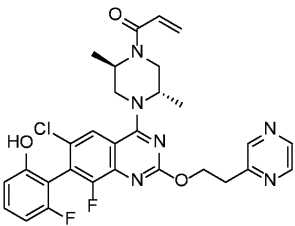
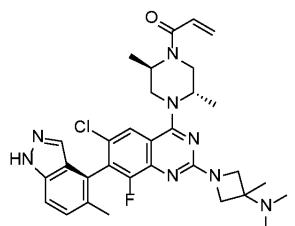
221		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	654,4
222		1-((2R,5S)-4-(2-(1H-пиразол-4-илокси)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	541,3
223		1-((2R,5S)-4-(2-(1H-пиразол-4-илокси)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	561,4

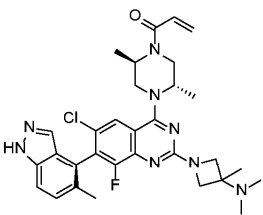
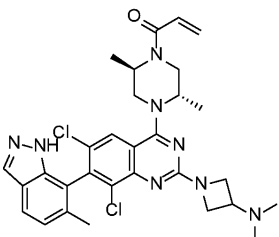
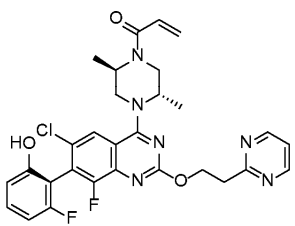
224		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)пропокси)-8-фтор-7-(2-гидрокси-нафталин-1-ил)-хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	592,4
225		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-илокси)-хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	555,2
226		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(бис(тридейтерометил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	583,4

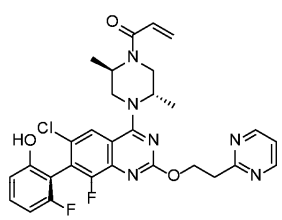
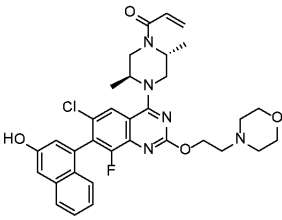
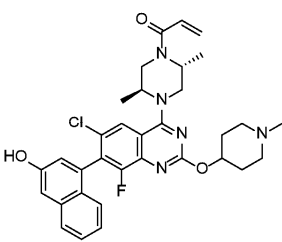
227		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(бис(тридейтерометил)амино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	583,4
228		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(бис(тридейтерометил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	595,4
229		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(бис(тридейтерометил)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	595,4
230		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	622,4

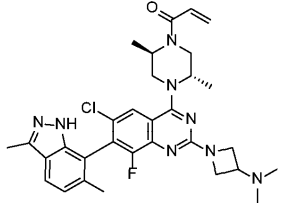
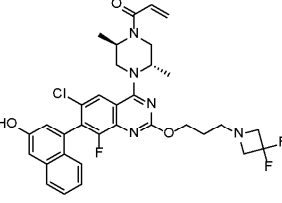
231		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пропокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	642,3
232		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	569,3
233		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	569,3

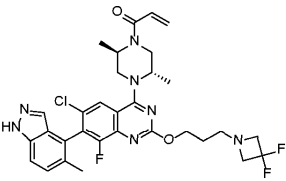
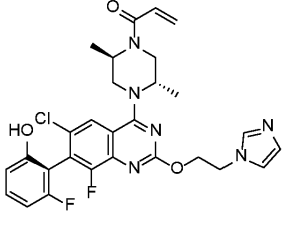
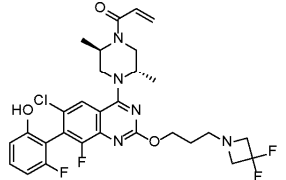
234		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,4
235		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	557,3
236		1-((2R,5S)-4-(2-(1Н-пиразол-4-илокси)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	573,3

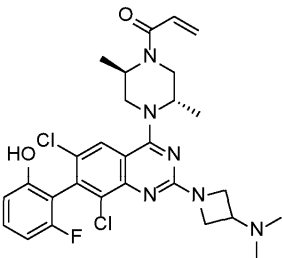
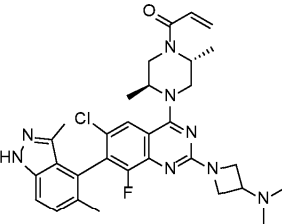
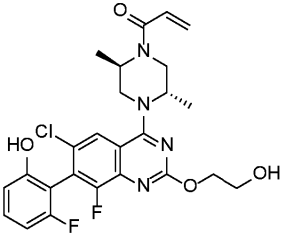
237		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1Н-индазол-7-ил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	601,4
238		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пирозин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	581,3
239		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	591,4

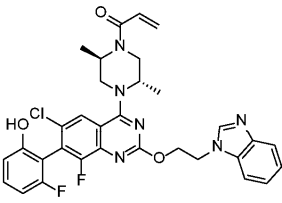
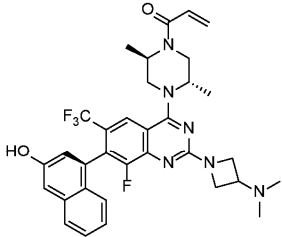
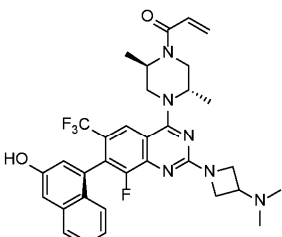
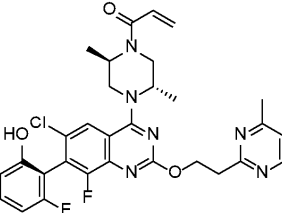
240		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,4
241		1-((2R,5S)-4-(6,8-дихлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	593,4
242		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиримидин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	581,2

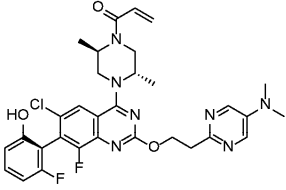
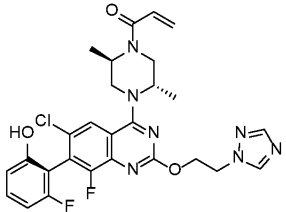
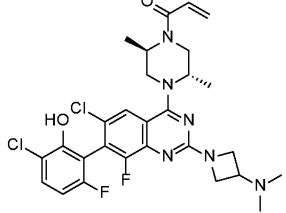
243		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиридин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	581,2
244		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(2-морфолиноэтокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	620,2
245		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	605,2

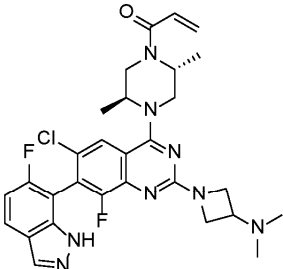
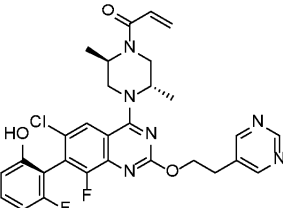
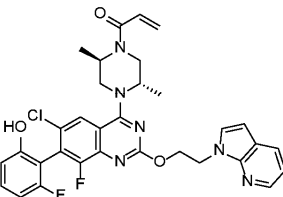
246		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-7-(3,6-диметил-1Н-индазол-7-ил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	591,4
247		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пропокси)-8-фтор-7-(3-гидрокси-1-нафталин-1-ил)-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	640,4

248		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пропокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	628,4
249		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	569,3
250		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пропокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	608,3

251		1-((2R,5S)-4-(6,8- дихлор-2-(3- (диметиламино)азети дин-1-ил)-7-(2-фтор- 6- гидроксифенил)хиназ олин-4-ил)-2,5- диметилпиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	C	573,2
252		1-((2R,5S)-4-(6-хлор- 7-(3,5-диметил-1Н- индазол-4-ил)-2-(3- (диметиламино)азети дин-1-ил)-8- фторхиназолин-4-ил)- 2,5- диметилпиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	B	591,4
253		1-((2R,5S)-4-(6-хлор- 8-фтор-7-(2-фтор-6- гидроксифенил)-2-(2- гидроксиэтокси)хиназ олин-4-ил)-2,5- диметилпиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	A	519,2

254		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этокси)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназ олин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	619,2
255		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азети дин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-3-гидроксинафталин-1-ил)-6-(трифторметил)хиназ олин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	623,3
256		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азети дин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-3-гидроксинафталин-1-ил)-6-(трифторметил)хиназ олин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	623,3
257		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(4-метилпиримидин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	595,2

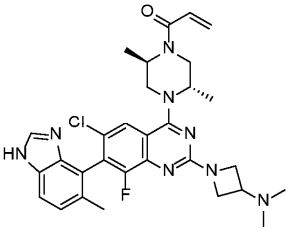
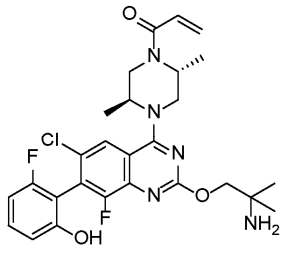
258		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(5-(диметиламино)пиримидин-2-ил)этокси)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	624,3
259		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	570,3
260		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-7-(3-хлор-6-фтор-2-гидроксифенил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	591,3

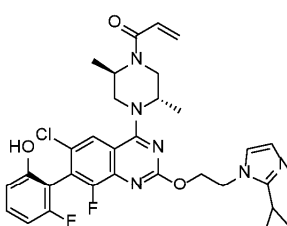
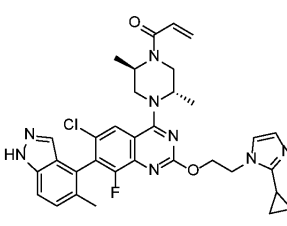
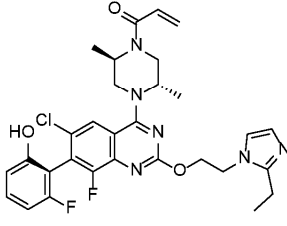
261		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(6-фтор-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	581,2
262		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиримидин-5-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	581,3
263		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этокси)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	619,2

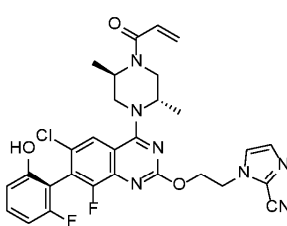
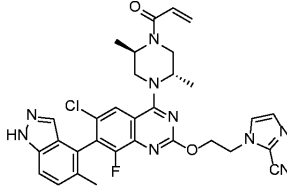
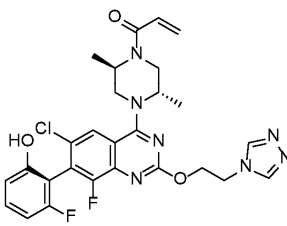
264		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	583,3
265		1-(2-(4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-2-илокси)этил)пиридин-2(1H)-он	D	596,3
266		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	576,3

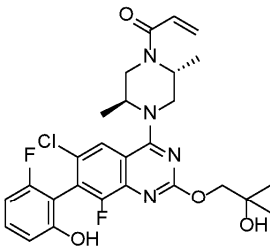
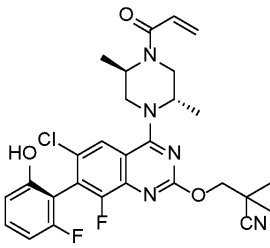
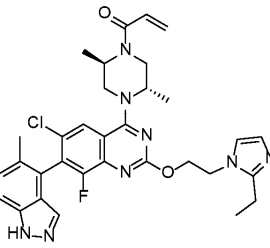
267		1-((R)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиримидин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	567,3
268		1-((R)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(пиримидин-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	567,3
269		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	591,3

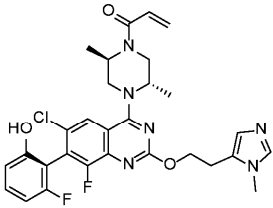
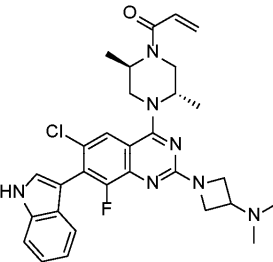
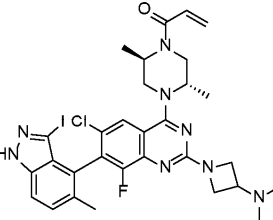
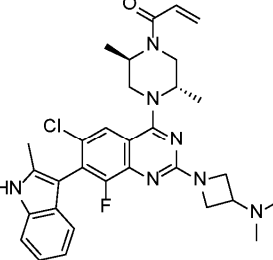
270		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	591,3
271		1-((R)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	577,5
272		1-((R)-4-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-((R)-2-фтор-6-гидроксифенил)-6-(трифторметил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	577,5

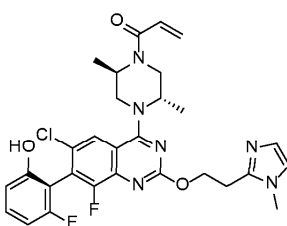
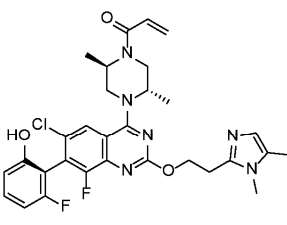
273		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	577,4
274		1-((2R,5S)-4-(2-(2-амино-2-метилпропокси)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	546,3

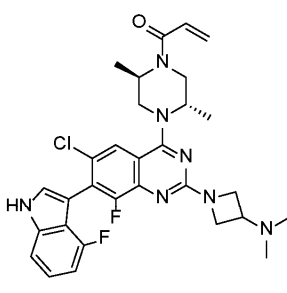
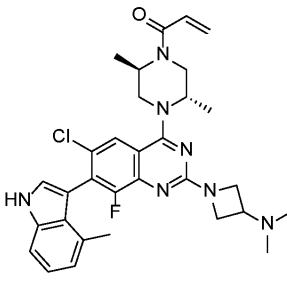
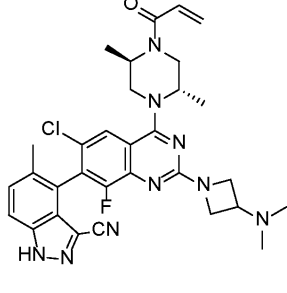
275		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	609,3
276		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(2-циклопропил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	629,3
277		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	597,3

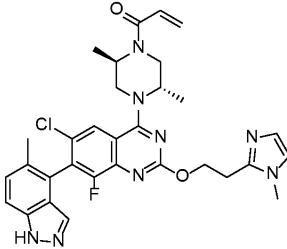
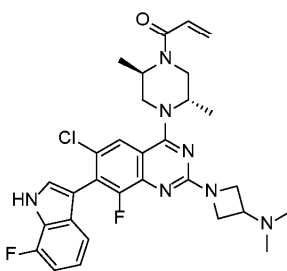
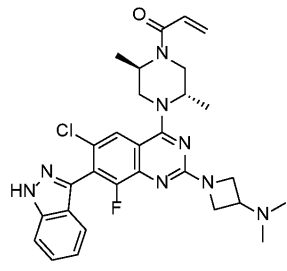
278		1-(2-(4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-2-илокси)этил)-1H-имидазол-2-карбонитрил	D	594,3
279		1-(2-((4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-2-ил)окси)этил)-1H-имидазол-2-карбонитрил	A	614,4
280		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	570,3

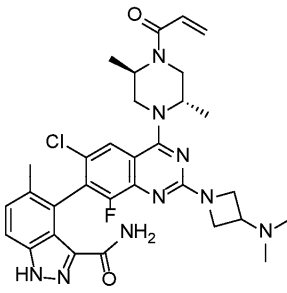
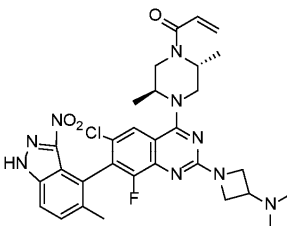
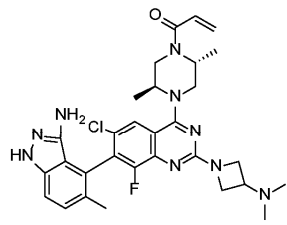
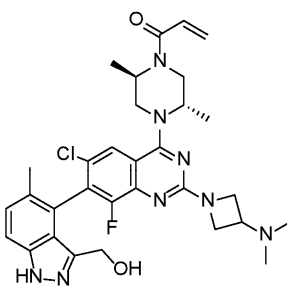
281		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	547,3
282		3-((4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-2-ил)окси)-2,2-диметилпропаннитрил	D	556,4
283		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(2-этил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	A	617,5

284		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-((S)-2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	583,4
285		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(1H-индол-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	562,4
286		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-йод-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	C	703,1
287		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-метил-1H-индол-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	B	576,4

288		1-((2R,5S)-4-((S)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	583,3
289		1-((2R,5S)-4-((S)-6-хлор-2-(2-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	D	597,4

290		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(4-фтор-1H-индол-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	580,4
291		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(4-метил-1H-индол-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	576,3
292		4-(4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбонитрил	С	602,4

293		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-2-(2-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)этокси)-7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	А	603,4
294		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	580,3
295		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(1Н-индазол-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,3

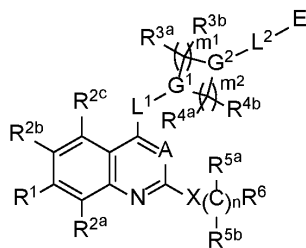
296		4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбоксамид	I	620,3
297		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-нитро-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	K	622,2
298		1-((2R,5S)-4-(7-(3-амино-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	K	592,3
299		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-(гидроксиметил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	J	607,4

300		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	563,4
301		1-((2R,5S)-4-(2-(3-((5-азидопентил)(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	В	654,3
302		1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(2-(1-изопропил-1H-имидазол-4-ил)этоксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он	Д	611,4

Следует понимать, что в настоящем описании комбинации заместителей и/или переменных изображенных формул допустимы только в случае, если такие дополнения приводят к получению стабильных соединений.

Более того, все соединения по настоящему изобретению, которые существуют в свободной основной или кислотной форме, могут быть превращены в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующим неорганическим основанием, или органическим основанием, или кислотой с помощью способов, известных специалисту в данной области техники. Соли соединений по настоящему изобретению могут быть превращены в их свободную основную или кислотную форму с помощью стандартных методик.

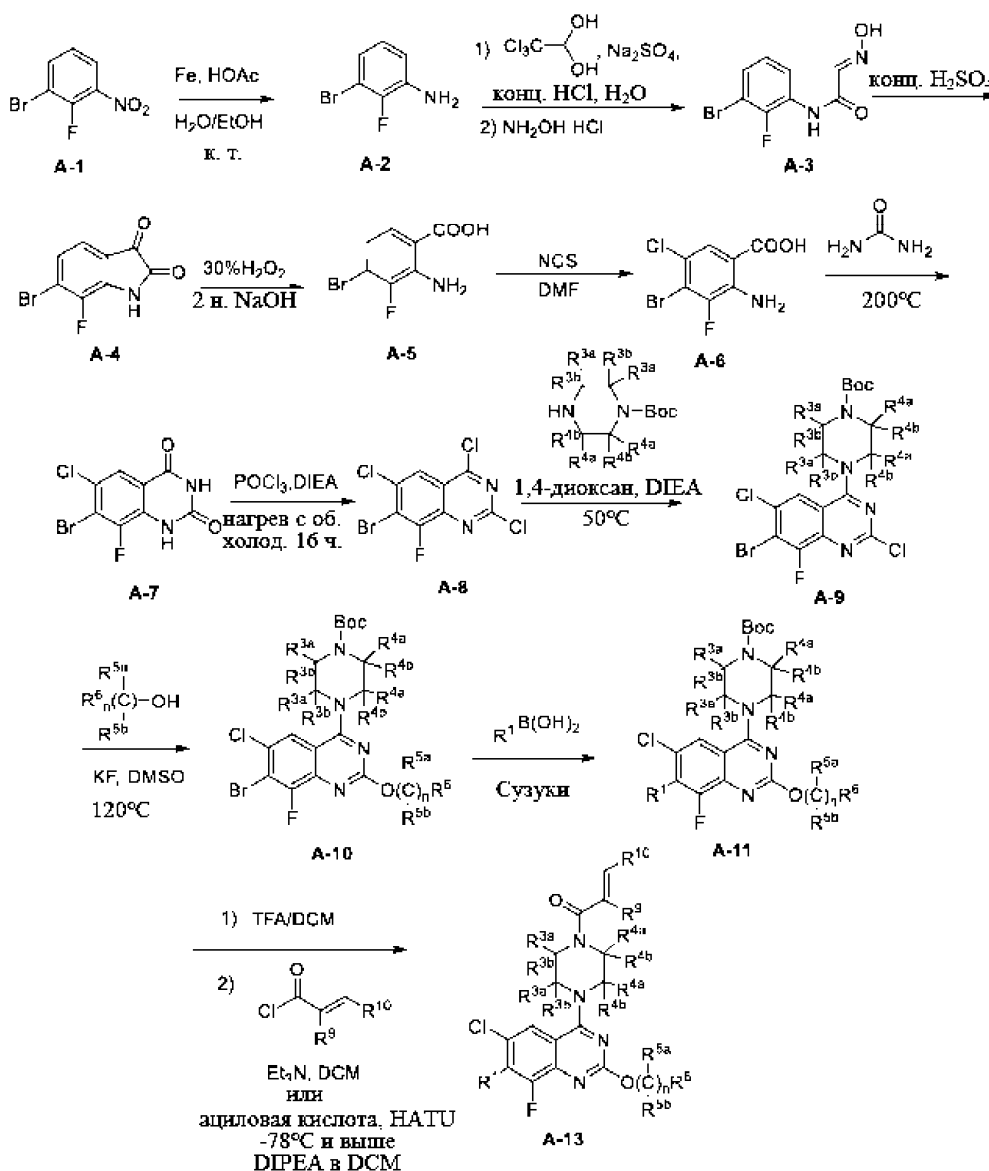
Следующие общие схемы реакций демонстрируют иллюстративные способы получения соединений структуры (I)



(I),

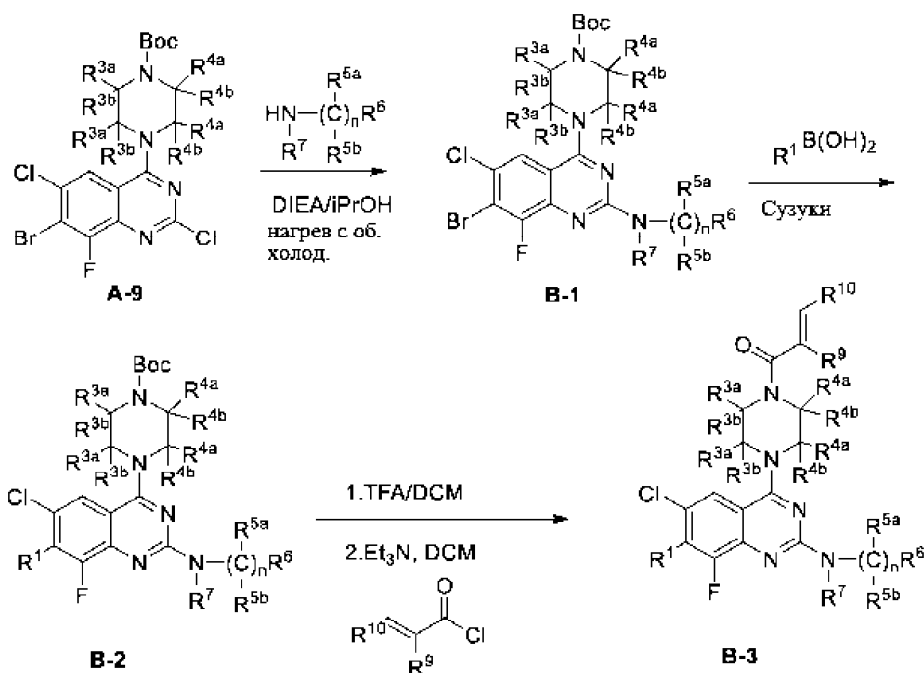
или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или пролекарства, где R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , A, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , n, X и E являются такими, как определено в данном документе. Следует понимать, что специалист в данной области техники может быть способен получить такие соединения подобными способами или путем комбинирования других способов, известных специалисту в данной области техники. Также следует понимать, что специалист в данной области техники смог бы получить подобным способом, как описано ниже, и другие соединения структуры (I), конкретно не проиллюстрированные ниже, с использованием соответствующих исходных компонентов и при необходимости модифицируя параметры синтеза. Как правило, исходные компоненты можно получать из таких источников, как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI и Fluorochem USA и т.д., или синтезировать в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области (см., например, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получать, как описано в настоящем изобретении.

Общая схема реакций 1



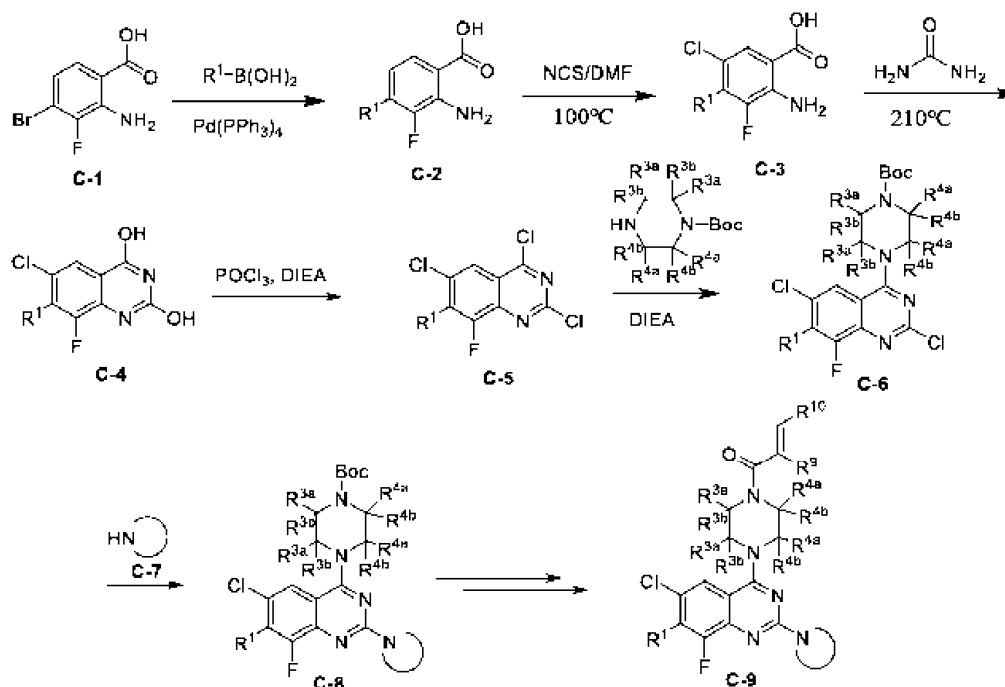
Варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение A-13) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 1 ("способ А"), где R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹, R¹⁰ и n являются такими, как определено в данном документе. Относительно общей схемы реакций 1: соединения структуры A-1 приобретают в коммерческих источниках и восстанавливают при соответствующих условиях с образованием анилина A-2. Затем соединение A-2 обрабатывают 2,2,2-трихлорэтан-1,1-дионом и сульфатом натрия с получением соединения A-3, которое затем циклизируют путем обработки концентрированной серной кислотой. Затем при окислении соединения A-4 с раскрытием кольца получают соединение A-5, которое можно необязательно хлорировать с получением соединения A-6, если требуется хлор-заместитель в положении R^{2b}. Посредством реакции соединения A-6 с мочевиной получают соединение A-7, которое затем хлорируют с получением хиназолина A-8. Затем соединение A-8 вводят в реакцию с моно-бос-защищенным пиперазином с получением соединения A-9. Посредством реакции соединения A-9 с надлежащим образом замещенным спиртом получают соединение A-10. Затем требуемый заместитель R¹ можно добавить с помощью сочетания Сузуки с получением соединения A-11. Посредством удаления бос-защитной группы с последующей реакцией с соответствующим образом замещенным акрилоилхлоридом получали требуемое соединение A-13.

Общая схема реакций 2



В качестве альтернативы, варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение B-3) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 2 ("способ B"), где R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} и n являются такими, как определено в данном документе. Соединение A-9 получают в соответствии с процедурами общей схемы реакций 2. Посредством реакции соединения A-9 с соответствующим образом замещенным амином получают соединение B-1. При сочетании Сузуки соединения B-1 с соответствующим образом замещенной бороновой кислотой получают соединение B-2. Затем соединение B-3 получают способом, аналогичным процедурам общей схемы 1.

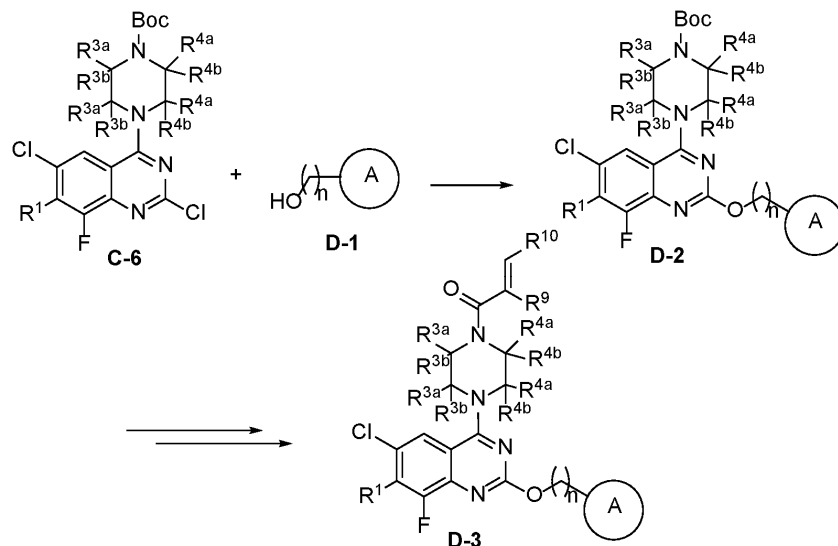
Общая схема реакций 3



Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение C-9) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 3 ("способ C"), где R^1 , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^9 и R^{10} являются такими, как определено в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 3: C-1 приобретают в коммерческих источниках или получают в соответствии с известными процедурами. Посредством сочетания Сузуки получают требуемый заместитель R^1 в соединении C-2, которое затем можно хлорировать до соединения C-3 с последующей циклизацией до хиначолина C-4. Посредством хлориро-

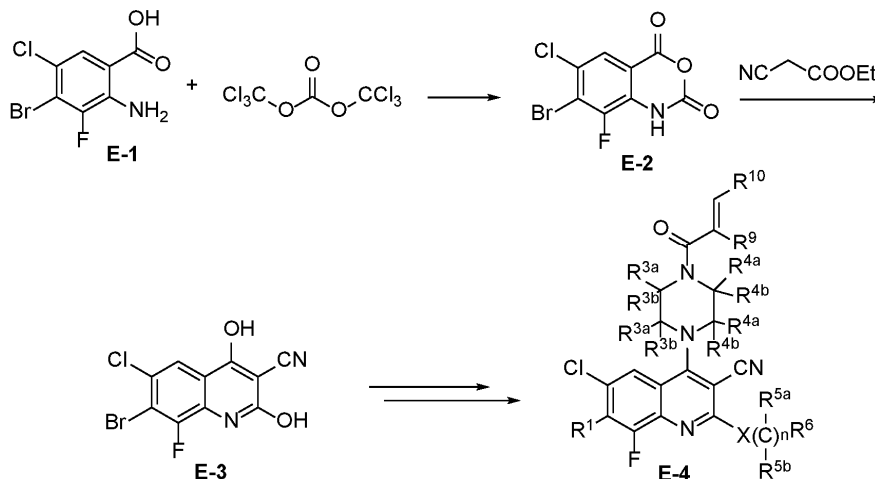
вания соединения C-4 с последующей реакцией с соответствующим образом замещенным моно-воспиперазином получают соединение C-6. Затем осуществляют реакцию соединения C-6 с соответствующим азотсодержащим гетероциклом или гетероарилом (представленным с помощью C-7) с получением соединения C-8. Затем соединение C-8 обрабатывают посредством способа, аналогичного описанным выше процедурам, с получением соединения C-9.

Общая схема реакций 4



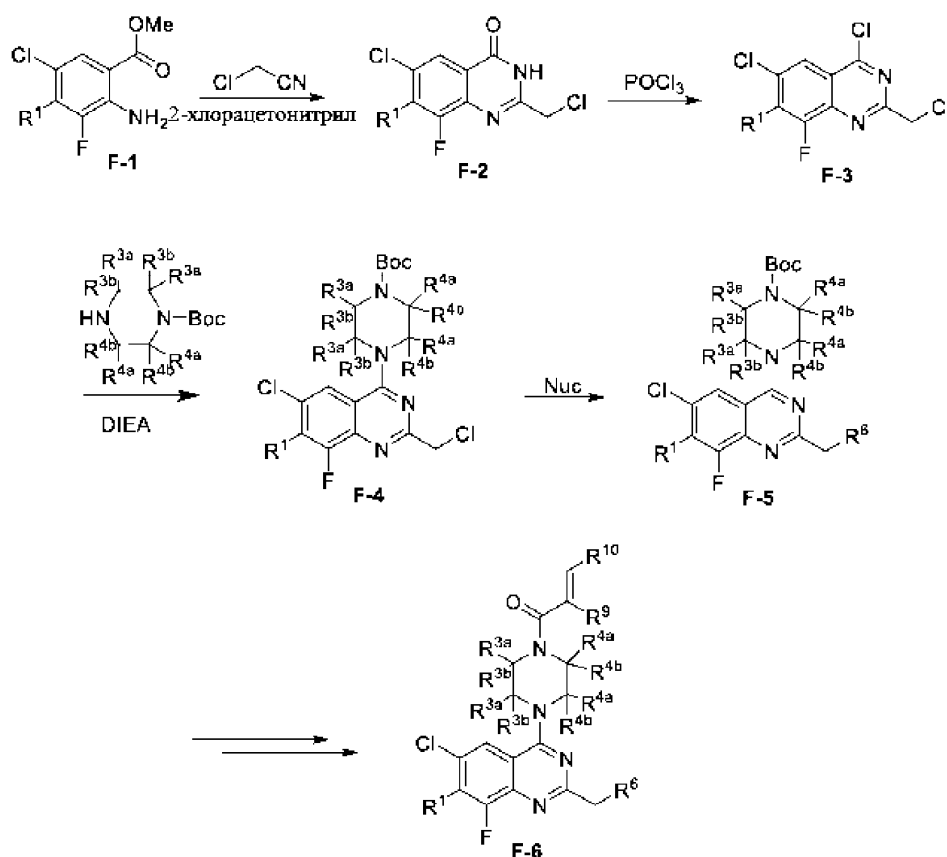
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение L-3) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 4 ("способ D"), где R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁹, R¹⁰ и n являются такими, как определено в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 4: соединение C-6 получают в соответствии с вышеописанными процедурами и вводят в реакцию с соответствующим гидроксидом или алкилгидроксил-замещенным циклоалкилом, арилом, гетеропиклом или гетероарилом (представленным с помощью D-1, где A представляет собой циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил) с получением соединения D-2. Затем соединение D-2 обрабатывают посредством способа, аналогичного описанным выше процедурам, с получением соединения D-3.

Общая схема реакций 5



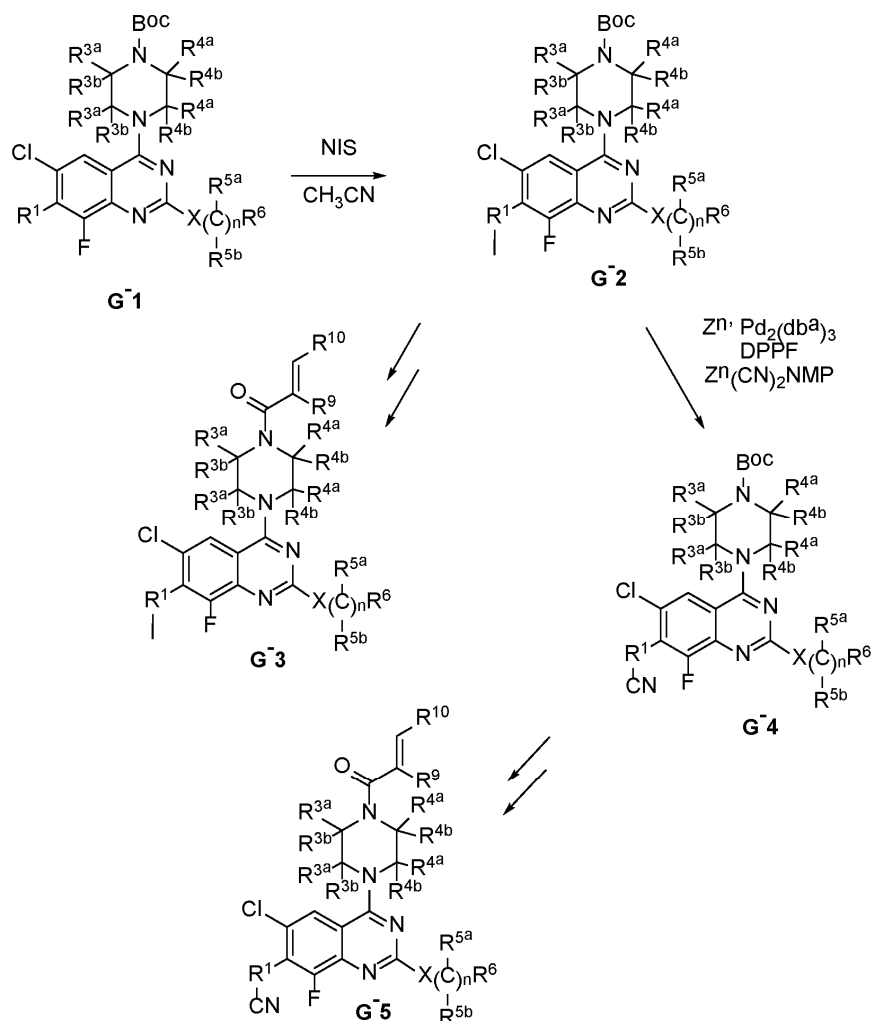
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение E-4) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 5 ("способ E"), где R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹, R¹⁰ и n являются такими, как определено в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 5: соединение E-1 получают в соответствии с процедурами, аналогичными описанным выше (например, реакция Сузуки), или получают в соответствии со способами, известными из уровня техники. E-1 обрабатывают бис(трихлорметил)карбонатом с образованием 1Н-бензо[d][1,3]оксазин-2,4-диона E-2. Затем соединение E-2 можно обрабатывать этилцианоацетатом с образованием соединения E-3. Затем соединение E-3 превращают в различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе.

Общая схема реакций 6



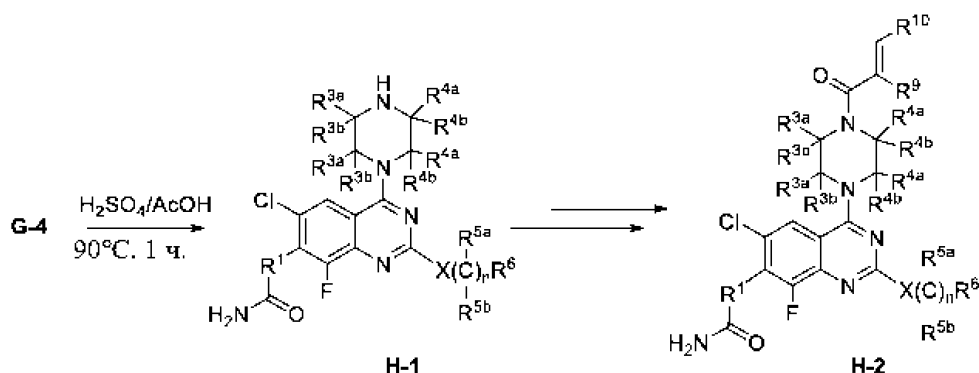
Другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение F-6) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 6 ("способ F"), где R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R⁶, R⁹, R¹⁰ и n являются такими, как определено в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 6: соединение F-1 получают в соответствии с процедурами, аналогичными описанным выше (например, реакция Сузуки и эстерификация соединения A-6), или получают в соответствии со способами, известными из уровня техники. F-1 обрабатывают хлорацетонитрилом с образованием хиразолина F-2. Посредством хлорирования соединения F-2 получают соединение F-3, которое обрабатывают способом, аналогичным описанному выше, с получением соединения F-4. Затем соединение F-4 обрабатывают соответствующим нуклеофилом "Nuc" (например, гетероарилалкилокси или гетероарилалкиламинильным фрагментом) с получением требуемого заместителя R⁶. Соединение F-5 превращают в различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе и известными из уровня техники.

Общая схема реакций 7



Некоторые другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения G-3 или G-5) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 7 ("способ G"), где X, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 7: соединение G-1 получают в соответствии с процедурами, аналогичными описанным выше (см. например, соединение C-8 общей схемы реакций 3), или получают в соответствии со способами, известными из уровня техники. G-1 обрабатывают N-йодсукцинимидом с образованием соединения G-2. Затем соединение G-2 необязательно превращают в различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе. В качестве альтернативы, йодидную функциональную группу соединения G-2 превращают в цианофункциональную группу с применением опосредованных пинком, катализируемых палладием условий реакции цианирования с получением соединения G-4. После реакции цианирования соединение G-4 превращают в другие различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе.

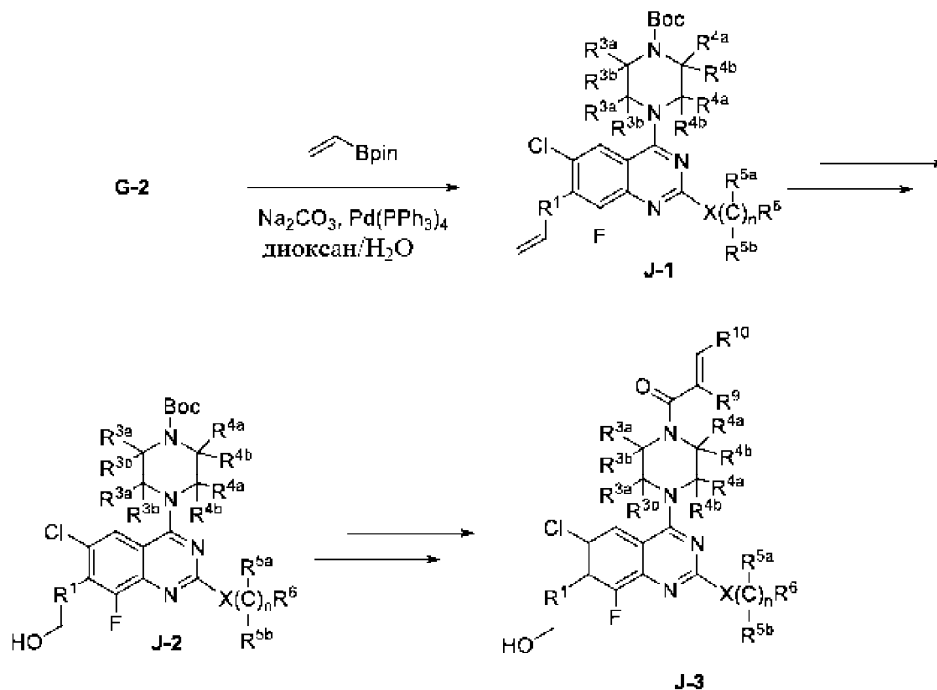
Общая схема реакций 8



Некоторые другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение H-2)

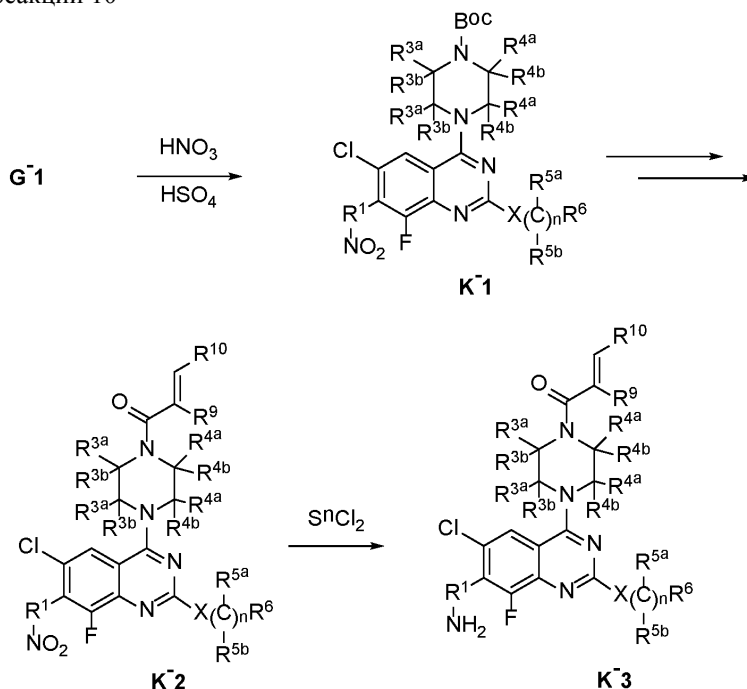
могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 8 ("способ H"), где X, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 8: соединение G-4 получают в соответствии с процедурами, аналогичными описанным выше, или получают в соответствии со способами, известными из уровня техники. Соединение G-4 обрабатывают смесью серной кислоты/уксусной кислоты с превращением пиано-функциональной группы в амид, показанный в соединении H-1. Затем соединение H-1 превращают в различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе.

Общая схема реакций 9



Некоторые другие конкретные варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединение J-3) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 8 ("способ J"), где X, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 9: соединение G-2 получают в соответствии с процедурами, аналогичными описанным выше, или получают в соответствии со способами, известными из уровня техники. G-2 соединяют с аллил-пинаколато-бором при условиях перекрестной связи Suzuki с получением соединения J-1. За две стадии аллил-функциональную группу окисляют до альдегида и восстанавливают до функциональной группы спирта с получением соединения J-2. Затем соединение J-2 превращают в различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе.

Общая схема реакций 10

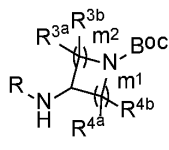


Определенные другие варианты осуществления соединения структуры (I) (например, соединения K-2 и K-3) могут быть получены в соответствии с общей схемой реакций 10 ("способ K"), где X, R¹, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁹ и R¹⁰ определены в данном документе выше. Относительно общей схемы реакций 9: соединение G-1 получают в соответствии с процедурами, аналогичными описанным выше, или получают в соответствии со способами, известными из уровня техники. Нитрофункциональную группу добавляют к соединению G-1 с применением смеси азотной кислоты/серной кислоты с получением соединения K-1. Затем соединение K-1 превращают в различные варианты осуществления структуры (I) в соответствии с общими процедурами, описанными в данном документе. В качестве альтернативы, нитрофункциональную группу можно необязательно восстанавливать до аминной функциональной группы с применением хлорида олова(II) с получением других различных вариантов осуществления структуры (I).

Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет очевидно, что все соединения структуры (I) могут быть получены в соответствии с одним или более способов, описанных в данном документе, или другим образом, известным из уровня техники. Также будет очевидно, что в некоторых случаях необходимо применять иным образом замещенные исходные материалы и/или защитные группы для получения требуемого соединения при следовании общим процедурам, описанным в данном документе. Также можно добавлять различные заместители в различных точках схемы синтеза с получением требуемого соединения.

Кроме того, специалист в данной области техники определит, что возможны определенные модификации вышеприведенных схем, а также схем, представленных в примерах, с получением отдельных вариантов осуществления соединений структуры (I). Например, для упрощения иллюстрирования, на общих реакционных схемах выше изображено получение соединений структуры (I), где R^{2a}, R^{2b} и R^{2c} представляют собой соответственно фтор, хлор и H. Однако специалисту обычной квалификации в данной области техники будет очевидно, что иным образом замещенные соединения структуры (I) можно получить в соответствии с общими способами, предусмотренными в данном документе, посредством применения иным образом замещенных исходных материалов и/или добавления требуемого заместителя способами, известными из уровня техники.

Также специалисту обычной квалификации в данной области техники легко станет понятно, что соединения, где L¹ представляет собой NR⁷, можно получать путем замещения пиперазина, проиллюстрированного на вышеприведенных схемах, гетероциклом, характеризующимся следующей структурой:



где R представляет собой H, защитную группу или C₁-C₆алкил.

Специалистам в данной области техники также будет понятно, что в способах получения соединений, описанных в данном документе, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают без огра-

ничения гидроксид, амино, меркапто и группу карбоновой кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксид включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и т.п. Подходящие защитные группы для амино, амидино и гуанидино включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и т.п. Подходящие защитные группы для меркапто включают $-C(O)-R''$ (где R'' представляет собой алкил, арил или арилалкил), п-метоксибензил, тритил и т.п. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкил, арил или арилалкильные сложные эфиры. Защитные группы необязательно добавляют или удаляют в соответствии со стандартными методиками, которые известны специалисту в данной области техники, и как описано в данном документе. Применение защитных групп подробно описано в Green, T.W. и P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. Как будет понятно специалисту в данной области техники, защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга, смола Ринка или 2-хлортритилхлоридная смола.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что несмотря на то, что эти защищенные производные соединений по настоящему изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковой, их можно вводить млекопитающему, и впоследствии они могут превращаться в процессе обмена веществ в организме с образованием соединений по настоящему изобретению, которые являются фармакологически активными. Следовательно, такие производные можно описать как "пролекарства". Все пролекарства соединений по изобретению включены в объем изобретения.

Фармацевтические композиции.

Другие варианты осуществления относятся к фармацевтическим композициям. Фармацевтическая композиция содержит любое одно (или более) из вышеприведенных соединений и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция составлена для инъекции. В еще нескольких вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат раскрытое в данном документе соединение и дополнительное терапевтическое средство (например, противораковое средство). Неограничивающие примеры таких терапевтических средств описаны в данном документе ниже.

Подходящие пути введения включают без ограничения пероральное, внутривенное, ректальное, ингаляционное, парентеральное, глазное, легочное, чресслизистое, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, только в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутримозговые инъекции, а также интратекальные, непосредственные интравентрикулярные, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

В определенных вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят местным, а не систематическим способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в орган, зачастую в виде препарата-депо или состава с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления длительно действующие составы вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Более того, в других вариантах осуществления лекарственное средство доставляют целенаправленной системой доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы направлены в орган и селективно захватываются органом. В других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение представлено в форме состава с быстрым высвобождением, в форме состава с продленным высвобождением или в форме состава с немедленным высвобождением. В еще других вариантах осуществления описанное в данном документе соединение вводят местно.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением эффективны в широком диапазоне доз. Например, при лечении взрослых людей дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки являются примерами доз, которые применяются в некоторых вариантах осуществления. Иллюстративная доза составляет от 10 до 30 мг в сутки. Точная доза будет зависеть от пути введения, формы, в которой соединение вводят, субъекта, подлежащего лечению, веса тела субъекта, подлежащего лечению, а также предпочтения и опыта лечащего врача.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в виде однократной дозы. Как правило, такое введение проводят посредством инъекции, например внутривенной инъекции, с целью быстрого введения средства. Однако в случае необходимости применяют другие пути. Однократную дозу соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения острого заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в виде многократных доз. В некоторых вариантах осуществления введение дозы осуществляют приблизительно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. В других вариантах осуществления введение дозы осуществляют приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз каждые сутки. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению и другое средство вводят совместно от приблизительно одного раза в сутки до приблизительно 6 раз в сутки. В другом варианте осуществления введения соединения по настоящему

изобретению и средства продолжается в течение менее приблизительно 7 суток. В еще другом варианте осуществления введение продолжается в течение более приблизительно 6, 10, 14, 28 суток, 2, 6 месяцев или 1 года. В некоторых случаях непрерывное введение дозы достигается и поддерживается так долго, насколько это необходимо.

Введение соединений по настоящему изобретению может продолжаться так долго, насколько это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 суток. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят длительное время на постоянной основе, например для лечения хронических эффектов.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению вводят в дозах. Из уровня техники известно, что вследствие межсубъектной вариабельности в фармакокинетике соединений для оптимальной терапии необходима индивидуализация режима дозирования. Доза соединения по настоящему изобретению может быть установлена путем обычного экспериментирования в свете данного раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены в фармацевтические композиции. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, содержащих наполнители и вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые можно применять фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Любые фармацевтически приемлемые методики, носители и наполнители, применяемые в качестве подходящих для составления фармацевтических композиций, описаны в данном документе: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman H.A. and Lachman L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

В данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения структуры (I) и фармацевтически приемлемый разбавитель(и), наполнитель(и) или носитель(и). В определенных вариантах осуществления описанные соединения вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединения структуры (I) смешаны с другими активными ингредиентами, как в комбинированной терапии. В данном документе охвачены все комбинации активных ингредиентов, изложенных в разделе комбинированной терапии ниже и во всем данном раскрытии. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают одно или более из соединений структуры (I).

Фармацевтическая композиция в контексте данного документа относится к смеси соединения структуры (I) с другими химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие средства, суспендирующие средства, загустители и/или наполнители. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В некоторых вариантах осуществления при практическом применении способов лечения или применения, предусмотренных в данном документе, терапевтически эффективные количества соединений структуры (I), предусмотренных в данном документе, вводят в фармацевтической композиции млекопитающему, у которого имеются заболевание, нарушение или медицинское состояние, подлежащие лечению. В конкретных вариантах осуществления млекопитающее представляет собой человека. В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества изменяются в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности применяемого соединения и других факторов. Соединения, описанные в данном документе, применяют по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

В одном варианте осуществления одно или более соединений структуры (I) составлены в водных растворах. В конкретных вариантах осуществления водный раствор, только в качестве примера, выбран из физиологически совместимого буфера, такого как раствор Ханка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В других вариантах осуществления одно или более соединений структуры (I) составлены для чресслизистого введения. В конкретных вариантах осуществления составы для чресслизистого введения включают в себя проникающие вещества, которые являются подходящими для барьера, через который необходимо обеспечить проникновение. В еще других вариантах осуществления, где соединения, описанные в данном документе, составлены для других парентеральных инъекций, соответствующие составы включают водные или неводные растворы. В конкретных вариантах осуществления такие растворы включают физиологически совместимые буферы и/или наполнители.

В другом варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены для перорального введения. Соединения, описанные в данном документе, составлены путем объединения активных соединений, например с фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В различных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены в виде лекарственных форм для перорального применения, которые, только в качестве примера, включают таблетки,

порошки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, настойки, взвеси, суспензии и т.п.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические препараты для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердых наполнителей с одним или более соединений, описанных в данном документе, с необязательным измельчением полученной в результате смеси и обработкой смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных средств, если требуется, с получением таблеток или ядер драже. Подходящие наполнители, в частности, представляют собой заполнители, такие как сахара, в том числе лактоза, сахароза, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. В конкретных вариантах осуществления необязательно добавляют разрыхлители. Только в качестве примера, разрыхлители включают шитую кроскармеллозу натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, например альгинат натрия.

В одном варианте осуществления лекарственные формы, такие как ядра драже и таблетки, предусматриваются с одним или более подходящими покрытиями. В конкретных вариантах осуществления для покрытия лекарственных форм применяют концентрированные растворы сахара. Растворы сахара необязательно содержат дополнительные компоненты, такие как, только в качестве примера, аравийская камедь, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. В целях идентификации, в покрытия также необязательно добавляют красящие средства и/или пигменты. Кроме того, красящие средства и/или пигменты необязательно применяют для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В определенных вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений, описанных в данном документе, составлены в другие лекарственные формы для перорального применения. Лекарственные формы для перорального применения включают твердые капсулы из двух частей, выполненные из желатина, а также мягкие, герметизированные капсулы, выполненные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. В конкретных вариантах осуществления твердые капсулы из двух частей содержат активные ингредиенты в смеси с одним или более заполнителями. Заполнители включают, только в качестве примера, лактозу, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторы. В других вариантах осуществления мягкие капсулы содержат одно или более активных соединений, которые растворены или суспендированы в подходящей жидкости. Подходящие жидкости включают, только в качестве примера, одно или более из жирного масла, жидкого парафина или жидкого полиэтиленгликоля. Кроме того, необязательно добавляют стабилизаторы.

В других вариантах осуществления терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного из соединений, описанных в данном документе, составлены для трансбуккального или сублингвального введения. Составы, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают, только в качестве примера, таблетки, пастиллы или гели. В еще других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составлены для парентеральной инъекции, в том числе составы, подходящие для болюсной инъекции или непрерывного вливания. В конкретных вариантах осуществления составы для инъекции представлены в единичной лекарственной форме (например, в ампулах) или в многодозовых контейнерах. В составы для инъекций необязательно добавляют консерванты. В еще других вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных средах. Составы для парентеральной инъекции необязательно содержат средства для составления препарата, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В конкретных вариантах осуществления фармацевтические составы для парентерального введения включают водные растворы активных соединений в водорастворимой форме. В дополнительных вариантах осуществления суспензии активных соединений (например, соединений структуры (I)) получают в виде соответствующих масляных суспензий для инъекций. Подходящие липофильные растворители или среды для применения в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, включают, только в качестве примера, жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. В определенных конкретных вариантах осуществления водные суспензии для инъекций содержат вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, например, натрия карбоксиметилцеллюлозу, сорбит или декстран. Суспензии необязательно содержат подходящие стабилизаторы или средства, которые увеличивают растворимость соединений, для обеспечения получения высококонцентрированных растворов. В качестве альтернативы, в других вариантах осуществления активный ингредиент представлен в форме порошка для составления с подходящей средой, например стерильной апиrogenной водой, перед применением.

В еще других вариантах осуществления соединения структуры (I) вводят местно. Соединения, описанные в данном документе, составлены в виде ряда композиций для местного введения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, медицинские препараты в форме стержня, бальзамы, кремы или

мази. Такие фармацевтические композиции необязательно содержат солибулизаторы, стабилизаторы, средства повышения тоничности, буферы и консерванты.

В еще других вариантах осуществления соединения структуры (I) составлены для трансдермального введения. В конкретных вариантах осуществления в отношении составов для трансдермального введения применяются устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки, и они могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или клейком веществе. В различных вариантах осуществления такие пластыри выполняются для непрерывной, импульсной или доставки, при необходимости, фармацевтических средств. В дополнительных вариантах осуществления трансдермальную доставку соединений структуры (I) осуществляют посредством пластырей для ионофореза и т.п. В определенных вариантах осуществления трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку соединений структуры (I). В конкретных вариантах осуществления скорость всасывания замедляют с помощью использования мембран, регулирующих скорость, или путем включения соединения в полимерную матрицу или гель. В альтернативных вариантах осуществления для повышения всасывания применяют вещества, способствующие всасыванию. Вещества, способствующие всасыванию, или носители включают всасываемые фармацевтически приемлемые растворители, которые облегчают проникновение через кожу. Например, в одном варианте осуществления устройства для трансдермальной доставки представлены в форме повязки, содержащей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно контролирующей скорость барьер для доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и установленной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для крепления устройства к коже.

В других вариантах осуществления соединения структуры (I) составлены для введения посредством ингаляции. Различные формы, подходящие для введения посредством ингаляции, включают без ограничения аэрозоли, средства для распыления или порошки. Фармацевтические композиции любого из соединений структуры (I) беспрепятственно доставляются в форме аэрозольного спрея из упаковок под давлением или небулайзера с применением подходящего газа-вытеснителя (например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа). В конкретных вариантах осуществления единичную дозу аэрозоля, находящегося под давлением, определяют, обеспечивая клапан для доставки дозируемого количества. В определенных вариантах осуществления составлены капсулы и картриджи, например, только в качестве примера, из желатина для применения в ингаляторе или порошковдувателе, содержащие порошковую смесь соединения и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

В других вариантах осуществления соединения структуры (I) составлены в композиции для ректального введения, например клизмы, ректальные гели, ректальные пены, ректальные аэрозоли, суппозитории, студнеобразные суппозитории или удерживающие клизмы, содержащие обычные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды, а также синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон, PEG и т.п. В суппозиторных формах композиций вначале плавится легкоплавкий воск, такой как без ограничения смесь глицеридов жирных кислот, необязательно в комбинации с маслом какао.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции составлены любым обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включающих наполнители и вспомогательные средства, которые облегчают обработку активных соединений до препаратов, которые можно применять фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. В качестве подходящих необязательно применяют любые фармацевтически приемлемые методики, носители и наполнители. Фармацевтические композиции, содержащие соединение структуры (I), производятся обычным способом, например, только в качестве примера, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания или прессования.

Фармацевтические композиции включают по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель и по меньшей мере одно соединение структуры (I), описанное в данном документе, в качестве активного ингредиента. Активный ингредиент представлен в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, включают применение N-оксидов, кристаллических форм (также известных как полиморфы), а также активных метаболитов данных соединений, характеризующихся тем же типом активности. Все таутомеры соединений, описанных в данном документе, включены в объем соединений, представленных в данном документе. Кроме того, соединения, описанные в данном документе, охватывают несольватированные, а также сольватированные формы с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в данном документе, также предназначены для раскрытия в данном документе. Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают другие медицинские или фармацевтические средства, носители, вспомогательные вещества, такие как консервирующие, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие средства, усилители растворимости, соли для

регулирования осмотического давления, буферы и/или другие ценные с терапевтической точки зрения вещества.

Способы получения композиций, содержащих соединения, описанные в данном документе, включают составление соединений с одним или более инертными фармацевтически приемлемыми наполнителями или носителями в твердой, полужидкой или жидкой форме. Твердые композиции включают без ограничения порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, саше и суппозитории. Жидкие композиции включают растворы, в которых соединение растворено, эмульсии, содержащие соединение, или раствор, содержащий липосомы, мицеллы или наночастицы, содержащие соединение, раскрытое в данном документе. Полужидкие композиции включают без ограничения гели, суспензии и кремы. Форма фармацевтических композиций, описанных в данном документе, включает жидкие растворы или суспензии, твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед применением, или в виде эмульсий. Эти композиции также необязательно содержат незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие средства, pH-буферные средства и т.д.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение структуры (I), в качестве иллюстрации придают форму жидкости, где средства присутствуют в растворе, в суспензии или в обеих формах. Как правило, если композицию вводят в виде раствора или суспензии, то первая часть средства присутствует в растворе, и вторая часть средства присутствует в форме частиц в суспензии в жидкой матрице. В некоторых вариантах осуществления жидкая композиция включает состав в форме геля. В других вариантах осуществления жидкая композиция является композицией на водной основе.

В определенных вариантах осуществления пригодные водные суспензии содержат один или более полимеров в качестве суспендирующих средств. Пригодные полимеры включают растворимые в воде полимеры, такие как целлюлозные полимеры, например гидроксипропилметилцеллюлоза, и нерастворимые в воде полимеры, такие как сшитые полимеры, содержащие карбоксильные группы. Определенные фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

Пригодные фармацевтические композиции также необязательно включают солюбилизующие средства для облегчения растворимости соединения структуры (I). Как правило, термин "солюбилизующее средство" включает средства, которые приводят к образованию мицеллярного раствора или истинного раствора средства. Определенные приемлемые неионогенные поверхностно-активные вещества, например полисорбат 80, пригодны в качестве солюбилизующих средств, также как приемлемые для офтальмологического применения гликоли, полигликоли, например полиэтиленгликоль 400, и эфиры гликолей.

Более того, пригодные фармацевтические композиции необязательно включают одно или более pH-регулирующих средств или буферных средств, в том числе кислоты, такие как уксусная, борная, лимонная, молочная, фосфорная и хлористоводородная кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержания pH композиции в приемлемом диапазоне.

Кроме того, пригодные композиции также необязательно включают одну или более солей в количестве, необходимом для доведения осмоляльности композиции до приемлемого диапазона. Такие соли включают соли, которые содержат катионы натрия, калия или аммония и хлоридные, цитратные, аскорбатные, боратные, фосфатные, бикарбонатные, сульфатные, тиосульфатные или бисульфитные анионы; подходящие соли включают хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

Другие пригодные фармацевтические композиции необязательно включают один или более консервантов для ингибирования микробной активности. Подходящие консерванты включают вещества, содержащие ртуть, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора и соединения четвертичного аммония, такие как бензалкония хлорид, цетилтриметиламмония бромид и цетилпиридиния хлорид.

Еще одни пригодные композиции включают одно или более поверхностно-активных веществ для повышения физической стабильности или для других целей. Подходящие неионогенные поверхностно-активные вещества включают глицериды полиоксиэтиленовых жирных кислот и растительных масел, например полиоксиэтилен (60), гидрогенизированное касторовое масло, а также полиоксиэтиленовые алкиловые эфиры и алкилфениловые эфиры, например октоксинол 10, октоксинол 40.

Еще другие пригодные композиции включают один или более антиоксидантов для повышения, при необходимости, химической стабильности. Подходящие антиоксиданты включают, только в качестве примера, аскорбиновую кислоту и метабисульфит натрия.

В определенных вариантах осуществления водные суспендированные композиции упаковывают в

однодозовые неподдающиеся повторной герметизации контейнеры. В качестве альтернативы применяют многодозовые контейнеры, поддающиеся повторной герметизации, при этом, как правило, в композицию включают консервант.

В альтернативных вариантах осуществления применяют другие системы для доставки гидрофобных фармацевтических соединений. Липосомы и эмульсии являются примерами сред для доставки или носителей, пригодных в данном документе. В определенных вариантах осуществления также применяются органические растворители, такие как N-метилпирролидон. В дополнительных вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, доставляют с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы на основе твердых гидрофобных полимеров, содержащие терапевтическое средство. Пригодными в данном документе являются различные материалы, обеспечивающие замедленное высвобождение. В некоторых вариантах осуществления капсулы с замедленным высвобождением высвобождают соединения в течение промежутка от нескольких недель вплоть до более 100 суток. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического реагента применяют дополнительный комплекс мер для стабилизации белка.

В определенных вариантах осуществления составы, описанные в данном документе, содержат один или более антиоксидантов, металл-хелатирующих средств, соединений, содержащих тиольную группу, и/или других общих стабилизирующих средств. Примеры таких стабилизирующих средств включают без ограничения: (a) от приблизительно 0,5% до приблизительно 2% вес./об. глицерина, (b) от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% вес./об. метионина, (c) от приблизительно 0,1% до приблизительно 2% вес./об. монотиоглицерина, (d) от приблизительно 1 мМ до приблизительно 10 мМ EDTA, (e) от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% вес./об. аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до приблизительно 0,02% вес./об. полисорбата 80, (g) от 0,001% до приблизительно 0,05% вес./об. полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) декстрансульфат, (k) циклодекстрины, (l) пентозанполисульфат и другие гепариноиды, (m) двухвалентные катионы, такие как магний и цинк, или (n) их комбинации.

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

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 19,75, 19,50, 19,25, 19, 18,75, 18,50, 18,25, 18, 17,75, 17,50, 17,25, 17, 16,75, 16,50, 16,25, 16, 15,75, 15,50, 15,25, 15, 14,75, 14,50, 14,25, 14, 13,75, 13,50, 13,25, 13, 12,75, 12,50, 12,25, 12, 11,75, 11,50, 11,25, 11, 10,75, 10,50, 10,25, 10, 9,75, 9,50, 9,25, 9, 8,75, 8,50, 8,25, 8, 7,75, 7,50, 7,25, 7, 6,75, 6,50, 6,25, 6, 5,75, 5,50, 5,25, 5, 4,75, 4,50, 4,25, 4, 3,75, 3,50, 3,25, 3, 2,75, 2,50, 2,25, 2, 1,75, 1,50, 1,25, 1, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,0001% до примерно 50%, от примерно 0,001% до примерно 40%, от примерно 0,01% до примерно 30%, от примерно 0,02% до примерно 29%, от примерно 0,03% до примерно 28%, от примерно 0,04% до примерно 27%, от примерно 0,05% до примерно 26%, от примерно 0,06% до примерно 25%, от примерно 0,07% до примерно 24%, от примерно 0,08% до примерно 23%, от примерно 0,09% до примерно 22%, от примерно 0,1% до примерно 21%, от примерно 0,2% до примерно 20%, от примерно 0,3% до примерно 19%, от примерно 0,4% до примерно 18%, от примерно 0,5% до примерно 17%, от примерно 0,6% до примерно 16%, от примерно 0,7% до примерно 15%, от примерно 0,8% до примерно 14%, от примерно 0,9% до примерно 12%, от примерно 1% до примерно 10% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,001% до примерно 10%, от примерно 0,01% до примерно 5%, от примерно 0,02% до примерно 4,5%, от примерно 0,03% до примерно 4%, от примерно 0,04% до примерно 3,5%, от примерно 0,05% до примерно 3%, от примерно 0,06% до примерно 2,5%, от примерно 0,07% до примерно 2%, от примерно 0,08% до примерно 1,5%, от примерно 0,09% до примерно 1%, от примерно 0,1% до примерно 0,9% вес./вес., вес./об. или об./об.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению равно или менее 10, 9,5, 9,0, 8,5, 8,0, 7,5, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5, 2,0, 1,5, 1,0, 0,95, 0,9, 0,85, 0,8, 0,75, 0,7, 0,65, 0,6, 0,55, 0,5, 0,45, 0,4, 0,35, 0,3, 0,25, 0,2, 0,15, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, 0,01, 0,009, 0,008, 0,007, 0,006, 0,005, 0,004, 0,003, 0,002, 0,001, 0,0009, 0,0008, 0,0007, 0,0006, 0,0005, 0,0004, 0,0003, 0,0002 или 0,0001 г.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению составляет более 0,0001, 0,0002, 0,0003, 0,0004, 0,0005, 0,0006, 0,0007, 0,0008, 0,0009, 0,001, 0,0015, 0,002, 0,0025, 0,003, 0,0035, 0,004, 0,0045, 0,005, 0,0055, 0,006, 0,0065, 0,007, 0,0075, 0,008, 0,0085, 0,009, 0,0095, 0,01, 0,015, 0,02, 0,025, 0,03, 0,035, 0,04, 0,045, 0,05, 0,055, 0,06, 0,065, 0,07, 0,075, 0,08,

0,085, 0,09, 0,095, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 г.

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений по настоящему изобретению находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

Наборы/готовые изделия.

Для использования в терапевтических применениях, описанных в данном документе, также предусмотрены наборы и готовые изделия. В некоторых вариантах осуществления такие наборы содержат тару, упаковку или контейнер, который разделен перегородками для помещения одного или более контейнеров, таких как флаконы, пробирки и т.п., при этом каждый из контейнеров содержит один из отдельных элементов для применения в способе, описанном в данном документе. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, шприцы и пробирки. Контейнеры изготавливают из ряда материалов, таких как стекло или пластмасса.

Готовые изделия, предусмотренные в данном документе, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковке фармацевтических продуктов включают материалы, представленные, например, в патентах США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают без ограничения блистерные упаковки, бутылки, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Например, контейнер(ы) включает одно или более соединений, описанных в данном документе, необязательно в композиции или в комбинации с другим средством, раскрытым в данном документе. Контейнер(ы) необязательно снабжен стерильным входным отверстием (например, контейнер представляет собой пакет с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, прокалываемой иглой для подкожной инъекции). Такие наборы необязательно содержат соединение с идентифицирующим описанием, или этикеткой, или инструкциями, касающимися его применения в способах, описанных в данном документе.

Например, набор, как правило, включает один или более дополнительных контейнеров, каждый с одним или более различными материалами (такими как реагенты, необязательно в концентрированной форме, и/или устройства), необходимыми с коммерческой и потребительской точки зрения для применения соединения, описанного в данном документе. Неограничивающие примеры таких материалов включают без ограничения буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы, этикетки для тары, упаковки, контейнера, флакона и/или пробирки с перечислением содержимого и/или инструкциями по применению, и вкладыши с инструкциями по применению. Как правило, также прилагается комплект инструкций. Этикетка необязательно находится на контейнере или связана с контейнером. Например, этикетка находится на контейнере, если буквы, числа или другие знаки, образующие этикетку, являются прикрепленными, сформованными или выгравированными на самом контейнере, этикетка связана с контейнером, если она присутствует внутри емкости или тары, в которой также помещен контейнер, например в виде вкладыша. Кроме того, этикетку применяют для указания, что содержимое предназначено для конкретного терапевтического применения. Кроме того, на этикетке указаны инструкции по применению содержимого, например в способах, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции представлены в упаковке или дозаторном устройстве, которое содержит одну или более единичных лекарственных форм, содержащих соединение, предусмотренное в данном документе. Например, упаковка содержит металлическую или полимерную пленку, например, представляет собой блистерную упаковку. В другом случае, упаковка или дозаторное устройство дополняется инструкциями по введению. В другом случае упаковка или дозатор сопровождается сообщением, связанным с контейнером в форме, предусмотренной государственным органом, регулирующим изготовление, применение или продажу фармацевтических средств, при этом сообщение отображает одобрение органом формы лекарственного средства для введения человеку или животному. Такое сообщение, например, представляет собой маркировку, утвержденную Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, для предписания лекарственных средств или утвержденный вкладыш для продукта. В некоторых вариантах осуществления получают композиции, содержащие предусмотренное в данном документе соединение, составленные в совместимом фармацевтическом носителе, помещают в соответствующий контейнер и маркируют относительно лечения указанного состояния.

Способы.

В вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ ингибирования RAS-опосредованной клеточной передачи сигнала, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством одного или более соединений, раскрытых в данном документе. Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано с помощью большого разнообразия способов, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию: (a) снижения GTP-азной активности RAS; (b) снижения аффинности связывания GTP или повышения аффинности связывания GDP; (c) увеличения Koff для GTP или уменьшения Koff для GDP; (d) снижения уровня молекул, вовлеченных в передачу сигнала, нижестоящих в пути RAS, например снижения уровня pMEK; и/или (e) снижения связывания комплекса RAS с нижестоящими сигнальными

молекулами, в том числе без ограничения с Raf. Для определения одного или более из приведенного выше можно использовать наборы и коммерчески доступные анализы.

В вариантах осуществления также предусмотрены способы применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, в том числе без ограничения состояний, вызванных мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS, G12C-мутацией HRAS и/или G12C-мутацией NRAS (например, рака).

В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, при этом способ предусматривает введение эффективного количества любой из вышеприведенных фармацевтических композиций, содержащих соединение структуры (I), нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован G12C-мутацией KRAS, HRAS или NRAS. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, MYH-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при этом указанный способ предусматривает определение того, имеется ли у субъекта G12C-мутация KRAS, HRAS или NRAS и, если у субъекта определяют наличие G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS, то введение субъекту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного соединения структуры (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, тауомера, сольвата, гидрата или производного.

Раскрытые соединения в значительной степени ингибируют независимый от прикрепления рост клеток, а следовательно, имеют потенциал ингибировать метастаз опухоли. Соответственно, в другом варианте осуществления раскрытие предусматривает способ ингибирования метастаза опухоли, при этом способ предусматривает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любое из соединений, раскрытых в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, нуждающемуся в этом субъекту.

G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS также были обнаружены при гемобластозах (например, формах рака, которые поражают кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, определенные варианты осуществления относятся к введению раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие злокачественные новообразования включают без ограничения виды лейкоза и лимфомы. Например, раскрытые в данном документе соединения можно применять для лечения заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединения пригодны для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинская лимфома.

Определение того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, можно осуществить путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна из уровня техники (например, номер доступа NP203524).

Способы обнаружения мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Данные способы включают без ограничения анализы посредством полимеразной цепной реакции-полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы посредством полимеразной цепной реакции-одноцепочечного конформационного полиморфизма (PCR-SSCP), анализы посредством ПЦП в реальном времени, секвенирование продуктов ПЦП, анализы посредством специфической ПЦП-амплификации мутантных аллелей (MASA), прямое секвенирование, реакции достройки праймера, электрофорез, анализы лигирования олигонуклеотидов, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы плавления в режиме высокого разрешения и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают относительно мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS посредством ПЦП в реальном времени. При ПЦП в реальном времени применяют флуоресцентные зонды, специфичные к G12C-мутации KRAS, HRAS или NRAS. В случае если мутация присутствует, - зонд связывается, и при этом выявляют флуоресценцию. В некоторых вариантах осуществления G12C-мутацию KRAS, HRAS или NRAS определяют с использованием способа прямого секвенирования конкретных областей (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. В данной методике определяют все возможные мутации в области, подлежащей секвенированию.

Способы обнаружения мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Данные способы включают без ограничения обнаружение мутантного KRAS, HRAS или NRAS с использованием связывающего средства (например, антитела), специфичного к мутантному белку, электрофорез белков и вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

В способах определения того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, можно применять ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта,

у которого имеется опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта, у которого имеется рак или опухоль. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежееотобранный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине и залитый парафином образец.

В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают с получением клеточного лизата. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают с получением ДНК или РНК.

Варианты осуществления настоящего изобретения также относятся к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак в подростковом возрасте, аденокарцинома детского возраста, формы рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичная тератома, базальноклеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератома, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, формы рака детского возраста, хордома, опухоли сердца, хронический лимфопитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак внепеченочных протоков *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипоглоточный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губы и ротовой полости, рак печени, дольчатый рак *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак носовой полости и околоносовых пазух, назофарингеальный рак, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак ротовой полости, рак губы и ротовой полости, рак ротоглотки, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак околотитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевральный рак, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (желудочный), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и тимусная карцинома, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, нетипичные формы рака детского возраста, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или рак, вызванный вирусом. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению доброкачественного гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретензия или доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

В определенных конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения форм рака легкого, при этом способы включают введение эффективного количества любого вышеописанного соединения (или фармацевтической композиции, содержащей его) нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточную карциному легкого или крупноклеточную карциному легкого. В других вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие формы рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

Субъекты, которых можно лечить с помощью соединений по изобретению или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, таутомера, гидрата или производного указанных соединений в соответствии со способами согласно настоящему изобретению включают, например, субъектов, у которых были диагностированы: острый миелоидный лейкоз, рак в подростковом возрасте, аденокарцинома детского возраста, виды рака, связанные со СПИДом (например,

лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичная тератома, базальноклеточный рак, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератома, эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, формы рака детского возраста, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, рак внепеченочных протоков in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губы и ротовой полости, рак печени, дольчатый рак in situ (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, срединная карцинома, рак ротовой полости синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак носовой полости и околоносовых пазух, назофарингеальный рак, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак ротовой полости, рак губы и ротовой полости, рак ротоглотки, рак яичника, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевроролечная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (желудочный), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и тимусная карцинома, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, нетипичные виды рака детского возраста, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или рак, вызванный вирусом. В некоторых вариантах осуществления субъекты, которые подвергаются лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, включают субъектов, у которых было диагностировано доброкачественное гиперпролиферативное нарушение, такое как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретензия или доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

В вариантах осуществления настоящего изобретения дополнительно предусмотрены способы модуляции активности G12C мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению. Модуляция может представлять собой ингибирование или активирование активности белка. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности белка путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS путем приведения в контакт с клеткой, тканью, органом, в которых экспрессируется представляющий интерес белок. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности белка у субъекта, в том числе без ограничения грызунов и млекопитающего (например, человека), путем введения субъекту эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90%.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в клетке путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в ткани путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C в организме путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления настоящее

изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у животного путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у указанного животного. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у млекопитающего путем приведения указанного млекопитающего в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у указанного млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у человека путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS, HRAS или NRAS G12C у указанного человека. В других вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы лечения заболевания, опосредованного активностью KRAS, HRAS или NRAS G12C у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

В других вариантах осуществления предусмотрены способы комбинированной терапии, в которых средство, известное как модулирующее другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже пересекающиеся комплексы ферментов-мишеней, применяют в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, таутомером, гидратом или производным. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию одного или более соединений по настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и обработкой радиоактивным излучением с получением синергического или дополнительного терапевтического эффекта.

В настоящее время из уровня техники известно большое количество химиотерапевтических средств, и их можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов.

Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефинитиб) и адриамицин, а также носитель химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN™); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импротсульфан и пипосульфат; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтиленфосфорамид и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, нозембин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урапиловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихимицин, карабицин, карминомицин, карцинофин, Casodex™, хромомицины, дактиномицин, даунорубин, деторубин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубин, эпирубин, эсорубин, идарубин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомоцины, пепломицин, потфиномицин, пуромоцин, квеламицин, родорубин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностатин, зорубин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминокислоты, такие как амсакрин; бестрабутил; бисантрин; эдатраксат; дефофамин; демеклоксин; диазиковон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглоид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубин; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK.RTM.; разоксан; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например, паклитаксел (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Принстон, Нью-Джерси) и доцетаксел (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Антони, Франция); ретиноевая кислота; эспермицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенного выше. Также в качестве подходящих химиотерапевтических средств, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования дей-

ствия гормонов на опухоли, например, антиэстрогены, в том числе, например, тамоксифен, (Nolvadex™), ралоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (CPT-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO). Если требуется, то соединения или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамида, адекватумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, альвоцидид, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к CD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиковон, атипимод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимида, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, IT-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид А, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунид, ZD6126 или зосуквидар.

Варианты осуществления дополнительно относятся к способу применения соединений или фармацевтических композиций, представленных в документе, в комбинации с лучевой терапией для ингибирования аномального роста клеток или лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего. Методики применения лучевой терапии известны из уровня техники, и данные методики можно применять в комбинированной терапии, описанной в данном документе. Введение соединения по настоящему изобретению в данной комбинированной терапии может быть определено, как описано в документе.

Лучевую терапию можно применять посредством одного из нескольких способов или комбинации способов, в том числе без ограничения наружной лучевой терапии, внутренней лучевой терапии, внедряемого излучения, стереотаксической радиохирургии, системной лучевой терапии, радиотерапии и постоянной или временной внутритканевой брахитерапии. В контексте данного документа термин "брахитерапия" относится к лучевой терапии, осуществляемой посредством пространственно ограниченного радиоактивного материала, вводимого в организм в опухоль или около опухоли или в другое место пролиферативной вследствие заболевания ткани. Термин без ограничения предназначен для включения воздействия радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Подходящие источники излучения для применения в качестве средства, улучшающего состояние клеток, по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника, или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, β-частицы, γ-излучение или другие терапевтически действующие лучи. Радиоактивный материал также может представлять собой текучую среду, полученную из любого раствора радионуклида(ов), например раствора I-125 или I-131, или радиоактивная текучая среда может быть получена с использованием взвеси подходящей жидкости, содержащей небольшие частицы твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(ы) может быть включен в состав геля или радиоактивных микросфер.

Без ограничения какой-либо теорией, соединения по настоящему изобретению способны делать аномальные клетки более чувствительными к лечению излучением в целях уничтожения и/или ингибирования роста таких клеток. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно относится к способу сенсibilизации аномальных клеток у млекопитающего к лечению излучением, который включает введение млекопитающему количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного, которое является эффективным для сенсibilизации аномальных клеток к лечению излучением. Количество соединения, соли или сольвата в данном способе может быть определено в соответствии со способами определения эффективных количеств таких соединений, описанных в данном документе.

Соединения или фармацевтические композиции по изобретению можно применять в комбинации с количеством одного или более веществ, выбранных из антиангиогенных средств, ингибиторов передачи сигнала, антипролиферативных средств, ингибиторов гликолиза или ингибиторов аутофагии.

Антиангиогенные средства, такие как ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9) и ингибиторы COX-11 (циклооксигеназа 11), можно

применять в сочетании с соединением по настоящему изобретению и фармацевтическими композициями, описанными в данном документе. Антиангиогенные средства включают, например, рапамицин, темсиролиму (CCI-779), эверолиму (RAD001), сорафениб, сунитиниб и бевацизумаб. Примеры пригодных ингибиторов COX-II включают CELEBREX™ (алекоксиб), валдекоксиб и рофекоксиб. Примеры пригодных ингибиторов матричной металлопротеиназы описаны в WO 96/33172 (опубликована 24 октября 1996 года), WO 96/27583 (опубликована 7 марта 1996 года), заявке на европейский патент № 97304971.1 (подана 8 июля 1997 года), заявке на европейский патент № 99308617.2 (подана 29 октября 1999 года), WO 98/07697 (опубликована 26 февраля 1998 года), WO 98/03516 (опубликована 29 января 1998 года), WO 98/34918 (опубликована 13 августа 1998 года), WO 98/34915 (опубликована 13 августа 1998 года), WO 98/33768 (опубликована 6 августа 1998 года), WO 98/30566 (опубликована 16 июля 1998 года), публикации европейского патента № 606046 (опубликована 13 июля 1994 года), публикации европейского патента № 931788 (опубликована 28 июля 1999 года), WO 90/05719 (опубликована 31 мая 1990 года), WO 99/52910 (опубликована 21 октября 1999 года), WO 99/52889 (опубликована 21 октября 1999 года), WO 99/29667 (опубликована 17 июня 1999 года), международной РСТ заявке № РСТ/1В98/01113 (подана 21 июля 1998 года), заявке на европейский патент № 99302232.1 (подана 25 марта 1999 года), заявке на патент Великобритании № 9912961.1 (подана 3 июня 1999 года), предварительной заявке на патент США № 60/148464 (подана 12 августа 1999 года), патенте США 5863949 (выдан 26 января 1999 года), патенте США 5861510 (выдан 19 января 1999 года) и публикации европейского патента № 780386 (опубликована 25 июня 1997 года), все из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются те, которые имеют небольшую активность ингибирования MMP-1 или не имеют ее. Более предпочтительными являются ингибиторы, которые селективно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матричными металлопротеиназами (т.е. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13). Некоторыми конкретными примерами ингибиторов MMP, пригодных в настоящем изобретении, являются AG-3340, RO 32-3555 и RS 13-0830.

Ингибиторы аутофагии включают без ограничения хлорохин, 3-метиладенин, гидроксихлорохин (Plaquenil™), бафиломицин A1, 5-амино-4-имидазолкарбоксамид рибозид (AICAR), окардаиковую кислоту, подавляющие аутофагию токсины водорослей, которые ингибируют протеинфосфатазы типа 2A или типа 1, аналоги cAMP и лекарственные средства, которые повышают уровни cAMP, например аденозин, LY204002, N6-меркаптопурин рибозид и винбластин. Кроме того, также можно применять антисмысловую или siRNA, которая ингибирует экспрессию белков, в том числе без ограничения ATG5 (которые вовлечены в аутофагию).

Варианты осуществления также относятся к способу лечения и к фармацевтической композиции для лечения сердечно-сосудистого заболевания у млекопитающего, при этом композиция включает количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, таутомера, гидрата или производного или его меченого изотопами производного и количества одного или более терапевтических средств, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Иллюстративные средства для применения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний представляют собой антитромботические средства, например простациклин и салицилаты, тромболитические средства, например стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор пламиногена (TPA) и анизоилированный активаторный комплекс пламиногена и стрептокиназы (APSAC), антитромбоцитарные средства, например, ацетилсалициловая кислота (ASA) и клопидогрель, сосудорасширяющие средства, например нитраты, лекарственные средства, блокирующие кальциевые каналы, антипролиферативные средства, например колхицин и алкилирующие средства, интеркалирующие средства, факторы, модулирующие рост, такие как интерлейкины, трансформирующий ростовой фактор-β и родственные соединения тромбocитарного фактора роста, моноклональные антитела, направленные против фактора роста, противовоспалительные средства, как стероидные, так и нестероидные и другие средства, которые могут модулировать тонус сосудов, функционирование, артериосклероз и реакцию заживления на повреждение сосудов или органов после воздействия. Антибиотики также могут быть введены в комбинации или включены в покрытия, охватываемые настоящим изобретением. Более того, покрытие может применяться для обеспечения терапевтической доставки локально в стенку сосуда. При введении активного средства в разбухающий полимер активное средство будет высвобождаться при разбухании полимера.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют или вводят в сочетании с жидкими или твердыми тканевыми барьерами, также известными как смазывающие вещества. Примеры тканевых барьеров включают без ограничения полисахариды, полигликаны, Seprafilm, Interceed и гиалуроновую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления лекарственные препараты, которые вводят в сочетании с соединениями, описанными в данном документе, включают любые подходящие лекарственные средства, эффективно доставляемые путем ингаляции, например анальгетики, например кодеин, дигидроморфин, эрготамин, фентанил или морфин; ангиальные препараты, например дилтиазем; противоаллергические

средства, например кромогликат, кетотифен или недокромил; противоинфекционные средства, например цефалоспорины, пенициллины, стрептомицин, сульфонамиды, тетрациклины или пентамидин; антигистаминные средства, например метапирилен; противовоспалительные средства, например беклометазон, флунизолид, будесонид, типредан, триамцинолона ацетонид или флутиказон; противокашлевые средства, например носкапин; бронхорасширяющие средства, например эфедрин, адреналин, фенотерол, формотерол, изопреналин, метапротеренол, фенилэфрин, фенилпропаноламин, пирбутерол, репротерол, римитерол, сальбутамол, сальметерол, тербуталин, изоэтарин, тулобутерол, орципреналин или (-)-4-амино-3,5-дихлор- α -[[[6-[2-(2-пиридинил)этокси]гексил]амино]метил]бензолметанол; диуретики, например, амилорид; антихолинергические средства, например ипратропий, атропин или окситропий; гормоны, например кортизон, гидрокортизон или преднизолон; ксантины, например аминофиллин, холин теофиллинат, лизин теофиллинат или теофиллин; и терапевтические белки и пептиды, например инсулин или глюкагон. Специалисту в данной области техники будет понятно, что при необходимости лекарственные препараты применяют в форме солей (например, в виде солей щелочных металлов или аминов или в виде солей присоединения кислоты), или в виде сложных эфиров (например, сложных эфиров низших алкилов), или в виде солятов (например, гидратов) для оптимизации активности и/или стабильности лекарственного препарата.

Другие иллюстративные терапевтические средства, пригодные для комбинированной терапии, включают без ограничения описанные выше средства, лучевую терапию, антагонисты гормонов, гормоны и их рилизинг-факторы, тиреоидные и антитиреоидные лекарственные средства, эстрогены и прогестины, андрогены, адренокортикотропный гормон; адренокортикальные стероиды и их синтетические аналоги; ингибиторы синтеза и действия адренокортикальных гормонов, инсулина, пероральных гипогликемических средств и фармакологии эндокринной части поджелудочной железы, средства, влияющие на кальцификацию и ремоделирование кости: кальций, фосфат, паратиреоидный гормон, витамин D, кальцитонин, витамины, такие как водорастворимые витамины, комплекс витаминов В, аскорбиновая кислота, жирорастворимые витамины, витамины А, К и Е, факторы роста, цитокины, хемокины, агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; антихолинэстеразные средства; средства, действующие на нервно-мышечный синапс и/или автономные ганглии; катехоламины, симпатомиметические лекарственные средства, и агонисты или антагонисты адренергических рецепторов; и агонисты и антагонисты 5-гидрокситриптаминовых (5-НТ, серотониновых) рецепторов.

Терапевтические средства также могут включать средства против боли и воспаления, такие как гистамин и антагонисты гистамина, брадикинин и антагонисты брадикинина, 5-гидрокситриптамин (серотонин), липидные вещества, которые образуются путем биотрансформации продуктов селективного гидролиза мембранных фосфолипидов, эйкозаноиды, простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, обезболивающие-жаропонижающие средства, средства, ингибирующие синтез простагландинов и тромбоксанов, селективные ингибиторы индуцируемой циклооксигеназы, селективные ингибиторы индуцируемой никлооксигеназы-2, аутокоиды, паракринные гормоны, соматостатин, гастрин, цитокины, опосредующие взаимодействия, вовлеченные в гуморальные и клеточные иммунные ответы, полученные из липидов аутокоиды, эйкозаноиды, β -адренергические агонисты, ипратропий, глюкокортикоиды, метилксантины, блокаторы натриевых каналов, агонисты опиоидных рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, стабилизаторы мембран и ингибиторы лейкотриенов.

Дополнительные терапевтические средства, предусмотренные в данном документе, включают диуретики, вазопрессин, средства, влияющие на задержание воды в почках, ренин, ангиотензин, средства, пригодные для лечения ишемии миокарда, антигипертензивные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты β -адренергических рецепторов, средства для лечения гиперхолестеринемии и средства для лечения дислипидемии.

Другие предусмотренные терапевтические средства включают лекарственные средства, применяемые для регуляции кислотности желудочного сока, средства для лечения пептических язв, средства для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, прокинетические средства, противорвотные средства, средства, применяемые при синдроме раздраженного кишечника, средства, применяемые при диарее, средства, применяемые при запоре, средства, применяемые при воспалительном заболевании кишечника, средства, применяемые при заболевании желчевыводящих путей, средства, применяемые при заболевании поджелудочной железы. Терапевтические средства, применяемые для лечения протозойных инфекций, лекарственные средства, применяемые для лечения малярии, амебиаза, лямблиоза, трихомоноза, трипаносомоза и/или лейшманиоза, и/или лекарственные средства, применяемые в химиотерапии гельминтоза. Другие терапевтические средства включают противомикробные средства, сульфонамиды, триметоприм-сульфаметоксазол хинолоны и средства от инфекций мочевыводящих путей, пенициллины, цефалоспорины и другие β -лактамы антибиотиков, средство, содержащее аминогликозид, ингибиторы синтеза белка, лекарственные средства, применяемые в химиотерапии туберкулеза, заболевания, вызванного комплексом *Mycobacterium avium*, и лепры, противогрибковые средства, противовирусные средства, в том числе неретровирусные средства и антиретровирусные средства.

Примеры терапевтических антител, которые могут быть объединены с соединением по настоящему

изобретению, включают без ограничения антитела к рецепторной тирозинкиназе (цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб), антитела к CD20 (ритуксимаб, тозитумомаб) и другие антитела, такие как алемтузумаб, бевацизумаб и гемтузумаб.

Более того, терапевтические средства, применяемые для иммуномодуляции, такие как иммуномодуляторы, иммунодепрессивные средства, толерогены и иммуностимуляторы предусмотрены в способах в данном документе. Кроме того, предусмотрены терапевтические средства, воздействующие на кровь и кроветворные органы, гематопозитические средства, факторы роста, минералы и витамины, антикоагулянтные, тромболитические и антитромбоцитарные лекарственные средства.

Для лечения почечно-клеточного рака соединения по настоящему изобретению можно объединять с сорафенибом и/или авастинном. Для лечения эндометриального нерушения соединения по настоящему изобретению можно объединять с доксорубицином, таксотером (таксолом) и/или цисплатином (карбоплатином). Для лечения рака яичника соединения по настоящему изобретению можно объединять с цисплатином (карбоплатином), таксотером, доксорубицином, топотеканом и/или такмоксифеном. Для лечения рака молочной железы соединения по настоящему изобретению можно объединять с таксотером (таксолом), гемцитабином (капецитабином), тамоксифеном, летрозолом, тарцевой, лапатинибом, PD0325901, авастинном, герцептином, OSI-906 и/или OSI-930. Для лечения рака легкого соединения по настоящему изобретению можно объединять с таксотером (таксолом), гемцитабином, цисплатином, пеметрекседом, тарцевой, PD0325901 и/или авастинном.

В других вариантах осуществления средства, пригодные для способов комбинированной терапии с одним или более соединениями структуры (I), включают без ограничения: эрлотиниб, афатиниб, ирессу, GDC0941, MLN1117, BYL719 (алпелисиб), BKM120 (бупарсилиб), CYT387, GLPG0634, барицитиниб, лестауртиниб, момелотиниб, пакритиниб, руколитиниб, TG101348, кризотиниб, тивантиниб, AMG337, кабозантиниб, форетиниб, онартузумаб, NVP-AEW541, дасатиниб, понатиниб, сарацатиниб, босутиниб, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, PD0325901, RO5126766, акситиниб, бевацизумаб, бостутиниб, цетуксимаб, кризотиниб, фостаматиниб, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, ибрутиниб, нилотиниб, панитумумаб, пазопаниб, пегаптаниб, ранибизумаб, руколитиниб, сорафениб, сунитиниб, SU6656, трастузумаб, тофацитиниб, вандетаниб, вемурафениб, иринотекан, таксол, доцетаксел, рапамицин или MLN0128.

Дополнительные терапевтические средства, которые можно объединять с соединением по настоящему изобретению, найдены в Goodman and Gilman "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, edited by Hardman, Limbird and Gilman или Physician's Desk Reference, оба из которых включены в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки.

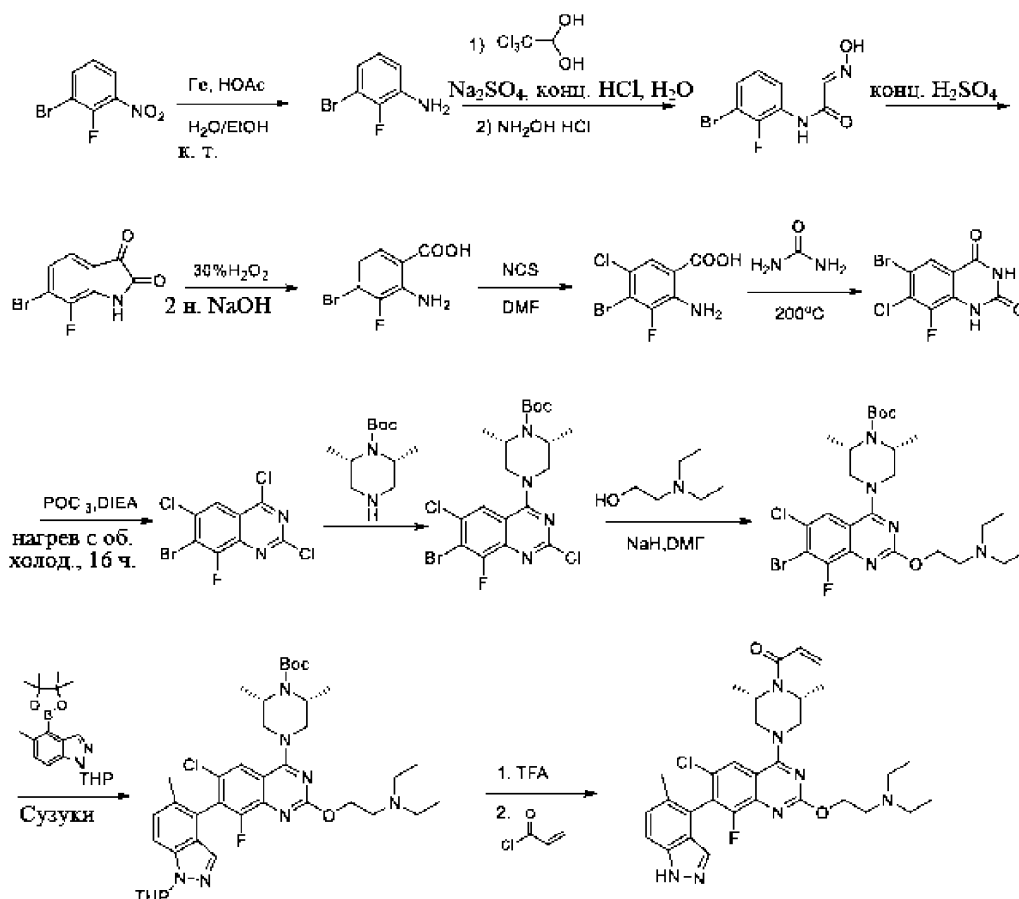
Соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от подлежащего лечению состояния. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления одно или более соединений по настоящему изобретению будут совместно введены с другими средствами, как описано выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в данном документе, вводят со вторым средством одновременно или раздельно. Данное введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. Т.е. соединение, описанное в данном документе, и любое из средств, описанных выше, можно составить вместе в той же лекарственной форме и ввести одновременно. В качестве альтернативы, соединение по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, можно ввести одновременно, при этом оба средства присутствуют в отдельных составах. В качестве другой альтернативы, соединение по настоящему изобретению можно ввести только после средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения по настоящему изобретению и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут одно после другого, или с интервалом в несколько часов одно после другого, или с интервалом в несколько суток одно после другого.

Примеры и получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примером соединений по настоящему изобретению и способов получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом следующих примеров и способов получения. В следующих примерах и во всем описании и формуле изобретения молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Те молекулы, которые имеют два или более хиральных центров, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Одни энантиомеры/диастереомеры могут быть получены посредством способов, известных специалистам в данной области техники.

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстративных целей. Соединения структуры (I) получали и характеризовали в соответствии с вышеуказанными общими процедурами, указанными в табл. 1. Конкретные примеры представлены ниже.

Пример 1. Синтез 1-((2R,6S)-4-(6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (46)



Соединение 46 получали в соответствии со способом А, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

3-Бром-2-фторбензоламин.

К смеси 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (13,75 г, 62,76 ммоль), HOAc (26,36 г, 439 ммоль), EtOH (150 мл) и H₂O (60 мл) при комнатной температуре порциями добавляли железный порошок (9,14 г, 163 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, а затем нейтрализовали с помощью раствора NaOH (5н.). Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением требуемого продукта (7,77 г, 65% выход) в виде коричневого масла.

N-(3-Бром-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид.

Смесь 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диола (8,09 г, 49,33 ммоль) и Na₂SO₄ (53 г, 370 ммоль) растворяли в воде и нагревали до 35°C. Добавляли 3-бром-2-фторбензоламин (7,77 г, 41,11 ммоль) в воде с последующим добавлением 35% водного раствора HCl (4,6 мл) и гидроксиламингидрохлорида (9,08 г, 131,6 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч, и при этом образовывался желтый осадок. Смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали на воздухе с получением требуемого продукта (38,9 г, выход 61%).

6-Бром-7-фториндолин-2,3-дион.

К концентрированной серной кислоте (20 мл) при 60°C добавляли N-(3-бром-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (1,82 г, 7,03 ммоль). Температуру повышали до 90°C и поддерживали в течение 3 ч. Затем с помощью TLC было продемонстрировано полное расходование исходного материала. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед с получением желтого осадка. Осадок фильтровали и высушивали с получением требуемого продукта (1,41 г, выход 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,75 (s, 1H), 7,39 (dd, J=5,7, 7,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 1H).

2-Амино-4-бром-3-фторбензойная кислота.

К раствору 6-бром-7-фториндолин-2,3-диона (1,41 г, 5,80 ммоль) в 2н. NaOH (15 мл) добавляли H₂O₂ (30%, 3 мл) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После перемешивания при к.т. в течение 16 ч смесь выливали в ледяную воду, раствор подкисляли с помощью конц. HCl, осадок фильтровали и высушивали на воздухе с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход 89%).

2-Амино-4-бром-5-хлор-3-фторбензойная кислота.

К раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (234 мг, 1,00 ммоль) в DMF (10 мл) добавля-

ли NCS (134 мг, 1 ммоль) при к.т., смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду, осадок фильтровали, промывали водой и высушивали с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (209 мг, выход 78%). ESI-MS масса/заряд: 269,8 $[M+H]^+$.

6-Бром-7-хлор-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион.

Смесь метил-2-амино-5-бром-4-хлор-3-фторбензойной кислоты (10,0 г, 39,9 ммоль) и мочевины (12 г, 199,6 ммоль) перемешивали при 200°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т., растирали с помощью этилацетата и высушивали с получением требуемого продукта (13 г, выход 118%) в виде коричневого твердого вещества.

6-Бром-2,4,7-трихлор-8-фторхиназолин.

Смесь 6-бром-7-хлор-8-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-диона (13 г, 44,5 ммоль) в $POCl_3$ (200 мл) и DIPEA (20 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. И концентрировали *in vacuo* с удалением $POCl_3$. Остаток концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир) и промывали с помощью HCl (1M) с получением продукта (10,4 г, выход 74%) в виде желтого твердого вещества.

(2R,6S)-трет-Бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (1,7 г, 5,19 ммоль) в THF (25 мл) и Et_3N (1,6 г, 15,57 ммоль) при к.т. добавляли (2R,6S)-трет-бутил-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,12 г, 5,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь разделяли между водой и дихлорметаном. Органический слой промывали водным раствором $NaHCO_3$ и 1н. водным раствором HCl, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством перекристаллизации с 10% (этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта (2,5 г, выход 95%).

(2R,6S)-трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 2-(диэтиламино)этанола (276 мг, 2,36 ммоль) в DMF (20 мл) при к.т. добавляли NaH (94 мг, 2,36 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли (2R,6S)-трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (600 мг, 1,18 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH/дихлорметан = 40:1) с получением требуемого продукта (140 мг, выход 20%) в виде твердого вещества.

2-(2-(Диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

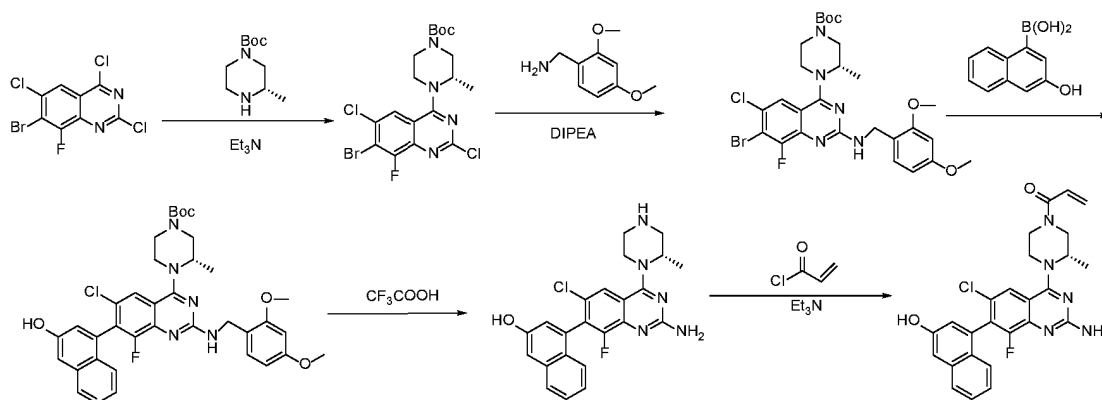
К перемешиваемому раствору (2R,6S)-трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,238 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (204 мг, 0,596 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (4 мл) добавляли Na_2CO_3 (136 мг, 1,285 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (30 мг, 0,026 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM = 30:1) с получением продукта (100 мг, выход 58%) в виде твердого вещества.

(4,4,5-Триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-(4-(4-((3R,5S)-4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К перемешиваемому раствору 2-(2-(диэтиламино)этокси)-8-фтор-7-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (90 мг, 0,14 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта.

К раствору полученного выше неочищенного продукта и Et_3N (253 мг, 2,5 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (19,3 мг, 0,214 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь разделяли между DCM и водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM = 20:1) с получением требуемого продукта (36 мг, выход 42% за 2 стадии). ESI-MS масса/заряд: 594,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 13,24 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,87-6,80 (dd, $J=12,0, 16,4$ Гц, 1H), 6,23-6,18 (dd, $J=2,4, 16,8$ Гц, 1H), 5,78-5,75 (dd, $J=2,1, 10,0$ Гц, 1H), 4,65 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 3,52 (m, 6H), 3,22-3,05 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,43 (m, 6H), 1,24 (m, 6H).

Пример 2. Синтез 1-((3S)-4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12)



Соединение 12 получали в соответствии со способом В, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

(S)-трет-Бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхинозалина (1,0 г, 3,06 ммоль), (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (611 мг, 3,06 ммоль), Et₃N (926 мг, 9,174 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью DCM (30 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,2 г, выход 79,9%).

(S)-трет-Бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-фторхинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (S)-трет-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 1,83 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (612 мг, 3,67 ммоль), DIPEA (1,182 г, 9,165 ммоль) в пропан-2-оле (30 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (1,1 г, выход 96,3%). ESI-MS масса/заряд: 624,2 [M+H]⁺.

(3S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Раствор (S)-трет-бутил-4-(7-бром-6-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-фторхинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,803 ммоль) и (3-гидроксинафталин-1-ил)бороновой кислоты (453 мг, 2,409 ммоль), Na₂CO₃ (425 мг, 4,015 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (93 мг, 0,0803 ммоль) в диоксане (80 мл) и H₂O (20 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду и подкисляли с помощью 1н. HCl с доведением значения pH до 7. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3:1) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (350 мг, выход 63,5%). ESI-MS масса/заряд: 688,5 [M+H]⁺.

4-(2-Амино-6-хлор-8-фтор-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)хинозалин-7-ил)нафталин-2-ол.

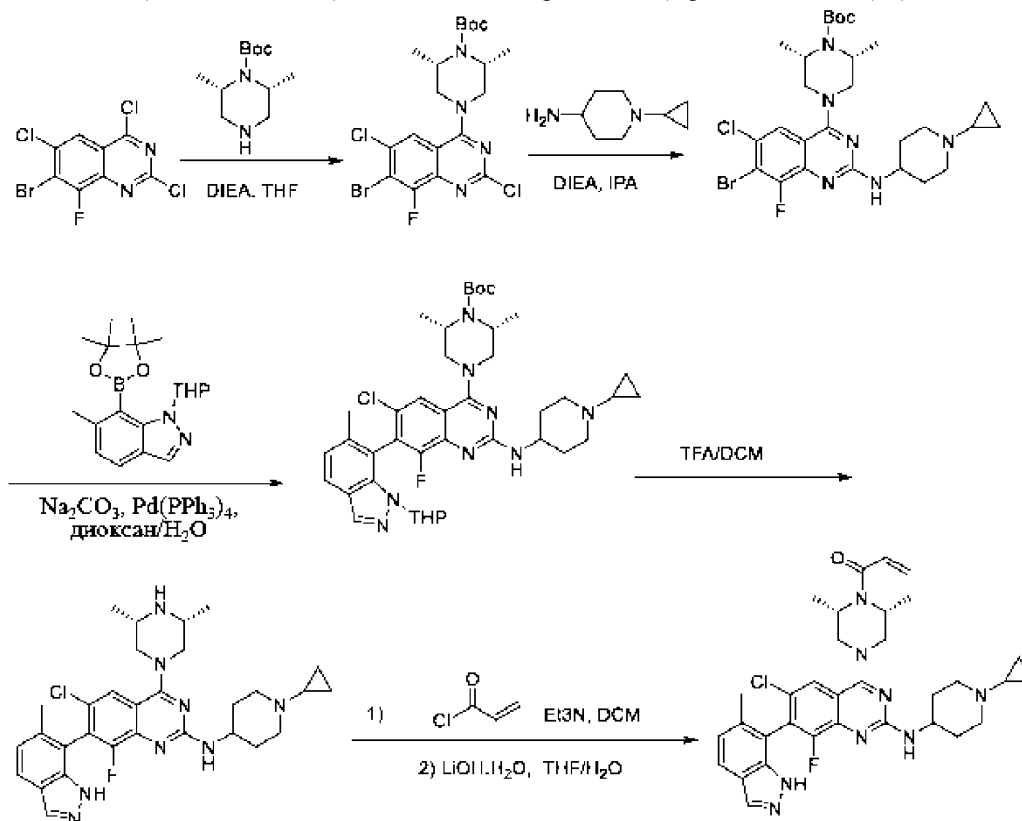
К раствору (3S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-((2,4-диметоксибензил)амино)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (350 мг, 0,51 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при к.т. добавляли TFA (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в воде, повышали основность с помощью водного раствора NaHCO₃ с доведением значения pH до 8-9, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 30:1) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (137 мг, выход 61,4%). ESI-MS масса/заряд: 438,2 [M+H]⁺.

1-((3S)-4-(2-Амино-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хинозалин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К смеси 4-(2-амино-6-хлор-8-фтор-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)хинозалин-7-ил)нафталин-2-ола (137 мг, 0,313 ммоль) в дихлорметане (10 мл), добавляли Et₃N (95 мг, 0,939 ммоль) и полученную смесь охлаждали до -30°C. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли акрилоилхлорид (62 мг, 0,688 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь гасили с помощью раствора NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в THF (5 мл) и воде (5 мл). В рас-

твор добавляли LiOH·H₂O (65 мг, 1,565 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду, подкисляли с помощью 1н. HCl с доведением значения pH до 7 и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством препаративной TLC с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (31 мг, выход 20,3%). ESI-MS масса/заряд: 492,3 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,02 (bs, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 7,06-7,04 (m, 1H), 6,93-6,81 (m, 3H), 6,22-6,16 (m, 1H), 5,77-5,74 (m, 1H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 0,5H), 4,23-4,09 (m, 1H), 3,98-3,95 (m, 1,5H), 3,67-3,46 (m, 2H), 3,29-3,09 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 3H).

Пример 3. Синтез 1-((2S,6R)-4-(6-хлор-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (19)



Соединение 19 получали в соответствии со способом В, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

(2S,6R)-трет-Бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

7-Бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолин (500 мг, 1,52 ммоль) добавляли к смеси DIEA (588 мг, 4,56 ммоль) в THF (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли (2S,6R)-трет-бутил-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (385 мг, 1,82 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, выливали в воду, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (2-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением требуемого продукта (800 мг, выход 100%) в виде твердого вещества.

(2S,6R)-трет-Бутил-4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

(2S,6R)-трет-Бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (800 мг, 1,57 ммоль) добавляли к смеси DIEA (1,0 г, 7,87 ммоль) в пропан-2-оле (20 мл), затем добавляли 1-циклопропилпиперидин-4-амин (1,1 г, 7,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до к.т., выливали в воду, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением требуемого продукта (580 мг, выход 60%) в виде твердого вещества.

(2S,6R)-трет-Бутил-4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-6-хлор-8-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (252 мг, 0,74 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли (2S,6R)-трет-бутил-4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (300 мг, 0,49 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (57 мг, 0,049 ммоль) и Na_2CO_3 (156 мг, 1,47 ммоль). Смесь дегазировали и обратно заполняли с помощью N_2 несколько раз, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo с получением требуемого продукта (400 мг, неочищенного). ESI-MS масса/заряд: 747,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

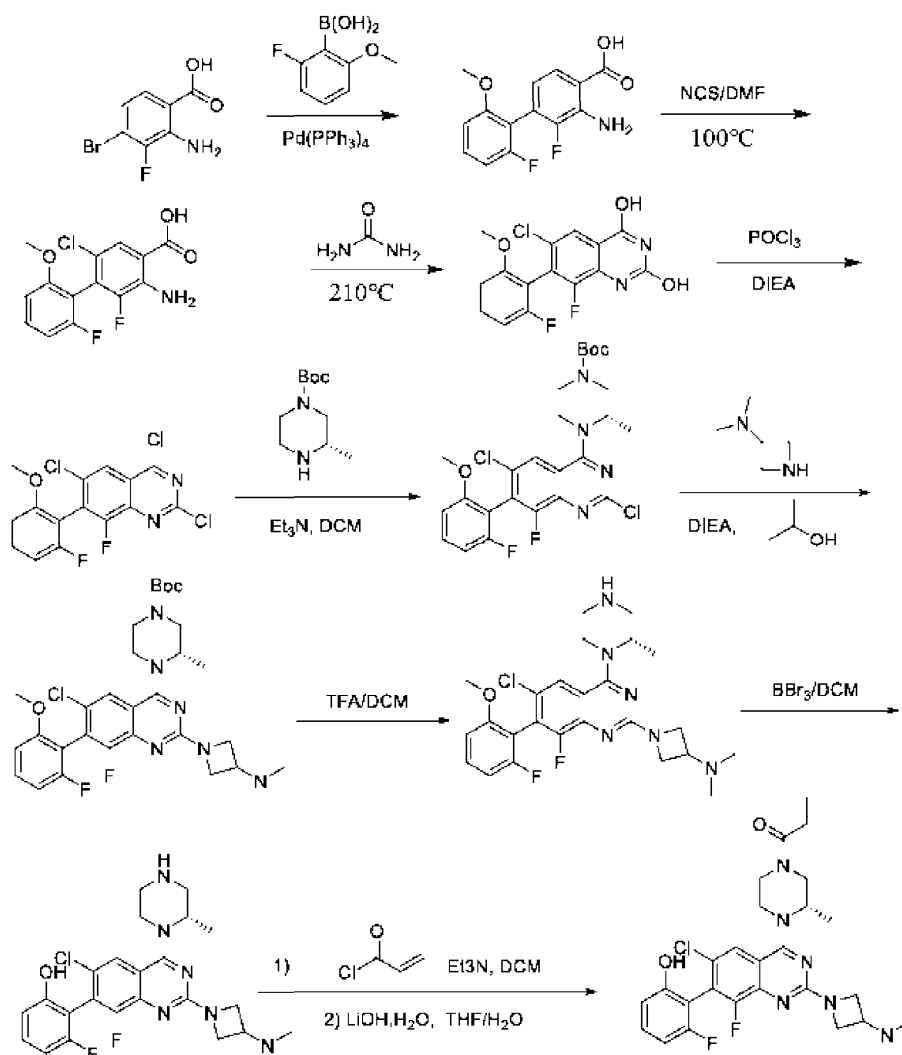
6-Хлор-N-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-2-амин.

К смеси (2S,6R)-трет-бутил-4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-иламино)-6-хлор-8-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,54 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (5 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта (200 мг), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 564,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-((2S,6R)-4-(2-(1-Циклопропилпиперидин-4-иламино)-6-хлор-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)хиназолин-4-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

6-Хлор-N-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-8-фтор-7-(6-метил-1H-индазол-7-ил)-4-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-2-амин (200 мг, 0,36 ммоль) добавляли к смеси Et_3N (109 мг, 1,08 ммоль) в DCM (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли акрилоилхлорид (64 мг, 0,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, выливали в воду, а затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в THF/ H_2O (20 мл/5 мл), а затем добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (76 мг, 1,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем охлаждали до к.т., выливали в воду, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% метанол/дихлорэтан) с получением требуемого продукта (78 мг, выход 35%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 616,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ : 12,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,7 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J=10,8, 16,8$ Гц, 1H), 6,2 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 5,76 (dd, $J=2,4, 10,0$ Гц, 1H), 4,0-3,7 (m, 14H), 3,2-3,0 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,7-1,4 (m, 2H), 1,2 (s, 1H), 0,6-0,5 (m, 2H).

Пример 4. Синтез 1-((3S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидрокси-фенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (8)



Соединение 8 получали в соответствии со способом С, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

3-Амино-2,2'-дифтор-6'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (10 г, 43 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) и H₂O (100 мл) добавляли 2-фтор-6-метоксифенилбороновую кислоту (36 г, 213 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (2,5 г, 2,15 ммоль) и Na₂CO₃ (27 г, 258 ммоль). Полученную смесь дегазировали и обратно заполняли с помощью N₂ за несколько циклов, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разделяли между водой (500 мл) и этилацетатом (200 мл×2). Органический слой отбрасывали и к водной фазе добавляли 1М раствор HCl с доведением значения pH<3. Водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл×2), промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением требуемого продукта (11 г, выход 92%) в виде твердого вещества белого цвета. ESI-MS масса/заряд: 280,1 [M+H]⁺.

3-Амино-6-хлор-2,2'-дифтор-6'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.

К раствору 3-амино-2,2'-дифтор-6'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (11 г, 39,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при к.т. добавляли N-хлорсукцинимид (5,27 г, 39,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и медленно добавляли реакционную смесь к H₂O (300 мл). Смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением требуемого продукта (11,5 г, выход 93,1%) в виде коричневого твердого вещества.

6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-2,4-диол.

Смесь метил-3-амино-6-хлор-2,2'-дифтор-6'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты (11,5 г, 37 ммоль) и мочевины (22,5 г, 370 ммоль) перемешивали при 210°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и добавляли 300 мл H₂O. Смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением требуемого продукта (10 г, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества.

2,4,6-Трихлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин.

Смесь 6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-2,4-диола (10 г, 29,7 ммоль) в POCl₃ (200 мл) и DIPEA (20 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч.

Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали *in vacuo* с удалением POCl_3 . Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта (6,8 г, выход 61,5%) в виде коричневого твердого вещества.

(S)-трет-Бутил-4-(2,6-дихлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

2,4,6-Трихлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин (5,0 г, 13,3 ммоль) добавляли к смеси Et_3N (4,0 г, 39,9 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (2,9 г, 14,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, выливали в воду, а затем экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (2-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением требуемого продукта (7,2 г, выход 100%) в виде твердого вещества.

(S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

(S)-трет-Бутил-4-(2,6-дихлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (7,2 г, 13,3 ммоль) добавляли к смеси DIEA (5,6 г, 39,9 ммоль) в пропан-2-оле (100 мл), затем добавляли N,N-диметилазетидин-3-амин (4,3 г, 14,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 15 ч, охлаждали до к.т., выливали в воду, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10-50% этилацетат/петролейный эфир) с получением требуемого продукта (3,5 г, выход 41%) в виде твердого вещества.

1-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2-ил)-N,N-диметилазетидин-3-амин.

К смеси (S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 5,80 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (2,8 г), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

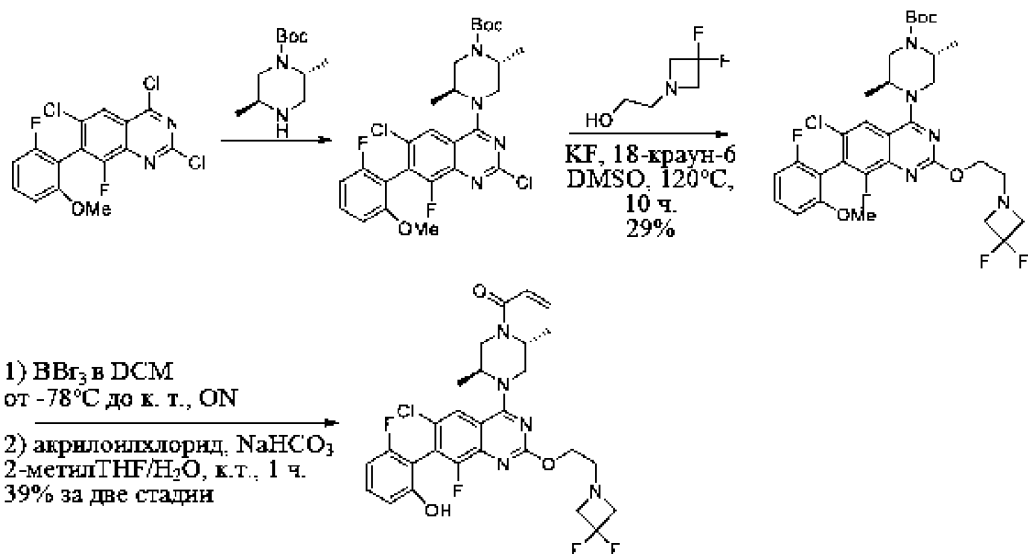
2-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-фторфенол.

К раствору 1-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2-ил)-N,N-диметилазетидин-3-амин (2,8 г, 5,57 ммоль) в DCM (50 мл) при -78°C добавляли BBr_3 (4,0 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре от -78°C до к.т. в течение 15 ч. Смесь выливали в ледяную воду, затем добавляли раствор NaHCO_3 (50 мл) и остаток экстрагировали с помощью DCM. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% метанол/дихлорметан) с получением требуемого продукта (1,5 г, выход 56%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-((S)-4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

2-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-фторфенол (1,5 г, 3,07 ммоль) добавляли к смеси Et_3N (931 мг, 9,22 ммоль) в DCM (30 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли акрилоилхлорид (830 мг, 9,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, выливали в воду, а затем экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF/воде (40 мл/10 мл), добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (645 мг, 15,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выливали в воду, а затем экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% метанол/дихлорметан) с получением требуемого продукта (1,4 г, выход 84%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,91-6,77 (m, 3H), 6,18 (dd, $J=8,8$, 16,0 Гц, 1H), 5,74 (dd, $J=2,4$, 10,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,37-3,89 (m, 6H), 3,66-3,42 (m, 3H), 3,28-3,07 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,32-1,26 (m, 3H).

Пример 5. Синтез 1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (38)



Соединение 38 получали в соответствии со способом D, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

трет-Бутил-(2R,5S)-4-(2,6-дихлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 4.

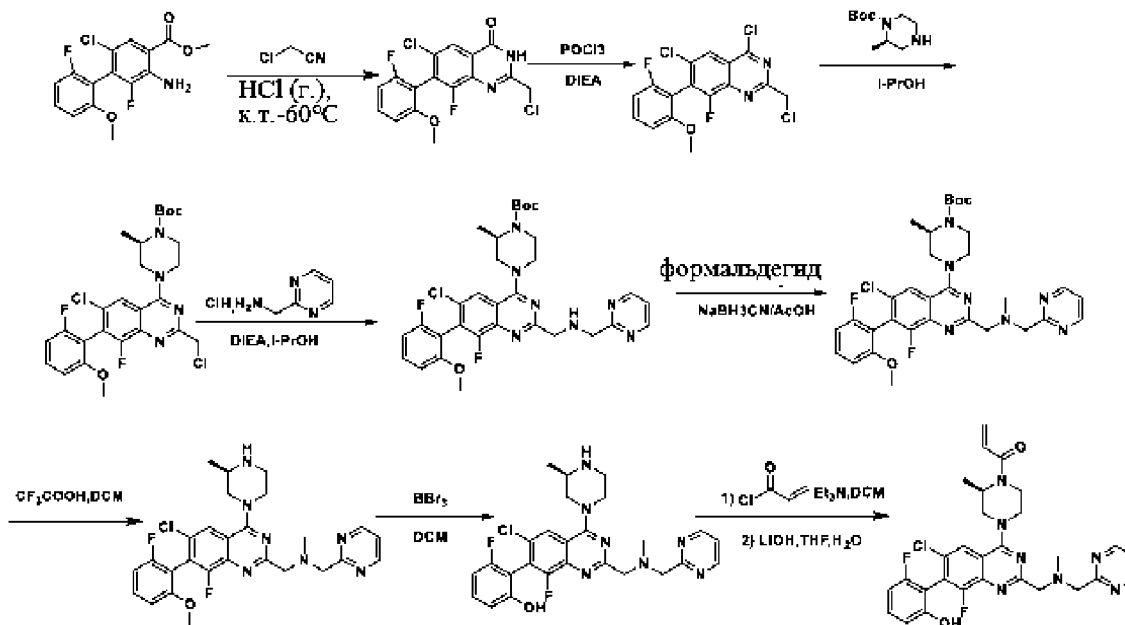
трет-Бутил-(2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К 300 мг трет-бутил-(2R,5S)-4-(2,6-дихлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,0 экв.) в 12 мл DMSO добавляли 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этан-1-ол (4,5 экв.), KF (7,1 экв.) и 18-Crown-6 (1,1 экв.). После перемешивания в течение 10 ч при 120°C реакционную смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ступенчатый градиент 0-50% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта (101 мг, выход 19%).

1-((2R,5S)-4-(6-Хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

При -78°C к раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(6-хлор-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этокси)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (102 мг, 1,0 экв.) в дихлорметане по каплям добавляли BBr_3 в дихлорметане (1M, 6,4 экв.). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до к.т. и суспензию перемешивали в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили смесью лед/вода. Добавляли дополнительное количество воды и разделяли слои. Собирали водный слой. Органический слой экстрагировали водой. Объединенный водный слой концентрировали *in vacuo*, к остатку добавляли 2-MeTHF и твердый NaHCO_3 (25,6 экв.). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 5 мин. Добавляли при к.т. акрилоилхлорид (1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 1н. NaOH (3 мл) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Обеспечивали разделение двух слоев. Собирали органический слой. Нейтрализовали водный слой с помощью бн. HCl. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (ступенчатый градиент 0-13% MeOH в дихлорметане с 0,01н. NH_3) с получением требуемого продукта (36 мг, выход 39% за две стадии). ESI-MS масса/заряд: 594,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35 (t, J=8,5 Гц, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 6,20-6,16 (dd, J=17, 2,5 Гц, 1H), 5,76-5,72 (m, 1H), 4,72 (широкий s, 2H), 4,44-4,33 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,66 (t, J=12,5 Гц, 4H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,93 (t, J=5,5 Гц, 2H), 1,29-1,14 (m, 6H).

Пример 6. Синтез 1-((2R)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-((метил(пиримидин-2-илметил)амино)метил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (91)



Соединение 91 получали в соответствии со способом F, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

6-Хлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ол.

Смесь метил-3-амино-6-хлор-2,2'-дифтор-6'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (5,3 г, 16,2 ммоль) и 2-хлорацетонитрила (6,12 г, 81,0 ммоль) в диоксане (50 мл) барботировали с помощью HCl (г) при к.т. в течение 12 ч. и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и собирали твердое вещество, которое высушивали с получением продукта в виде белого твердого вещества (5,3 г, выход 93%).

4,6-Дихлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин.

Смесь 6-хлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ола (3,6 г, 12,7 ммоль) в POCl₃ (100 мл) и DIEA (10 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и концентрировали in vacuo с удалением POCl₃. Остаток гасили с помощью льда/воды, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта (1,2 г, выход 30%) в виде твердого вещества.

(R)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

4,6-Дихлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин (1,3 г, 3,35 ммоль) добавляли к смеси (R)-трет-бутил-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,07 г, 5,03 ммоль) в пропан-2-оле (25 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 1,5 ч. Полученную смесь концентрировали in vacuo и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (10% этилацетат/петролейный эфир) с получением требуемого продукта (680 мг, выход 38%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 553,3 [M+H]⁺.

(R)-трет-Бутил-4-(2-(((пиримидин-2-ил)метиламино)метил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К смеси (R)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,90 ммоль) и (пиримидин-2-ил)метанамина гидрохлорида (264 мг, 1,81 ммоль) в пропан-2-оле добавляли DIEA (948 мг, 2,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали in vacuo и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 5% до 10% MeOH/DCM) с получением требуемого продукта (230 мг, выход 41%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 626,5 [M+H]⁺.

(2R)-трет-Бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-((метил(пиримидин-2-илметил)амино)метил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К смеси (R)-трет-бутил-4-(2-(((пиримидин-2-ил)метиламино)метил)-6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (320 мг, 0,512 ммоль) и формальдегида (30,7 мг, 1,01 ммоль) в DCM добавляли AcOH (0,01 мл), а затем перемешивали при к.т. в течение 30 мин. К данной смеси добавляли NaBH₃CN (250 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение

4 ч. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (от 5 до 10% MeOH/DCM) с получением требуемого продукта (120 мг, выход 37%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 640,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R-((6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2-ил)метил)-N-метил(пиримидин-2-ил)метанамиин.

К смеси (2R)-трет-бутил-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-((метил(пиримидин-2-ил-метил)амино)метил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,188 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2,5 мл) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (100 мг, неочищенного), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

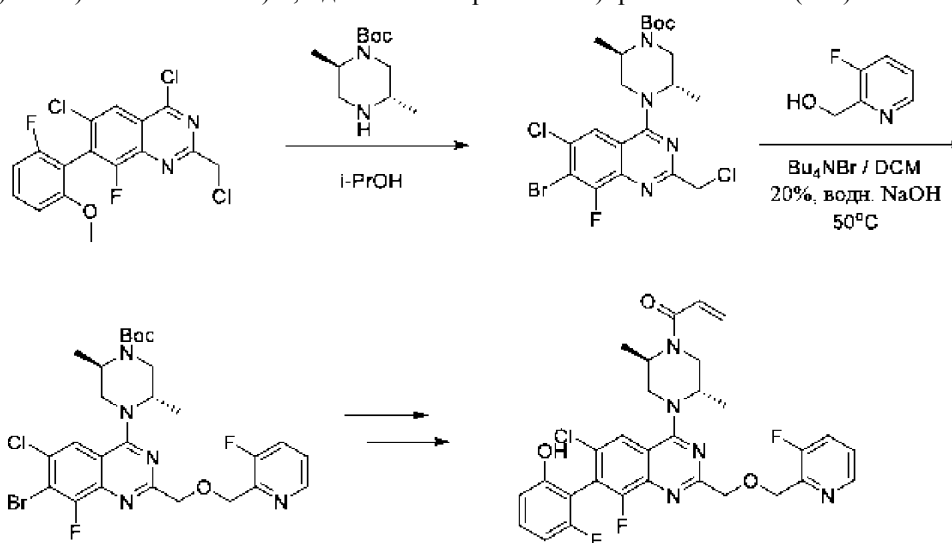
2-(6-Хлор-8-фтор-2-((метил(пиримидин-2-илметил)амино)метил)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-фторфенол.

К раствору N-((6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-2-ил)метил)-N-метил(пиримидин-2-ил)метанамина (100 мг, 0,185 ммоль) в DCM (10 мл) при -78°C добавляли BBr_3 (463,8 мг, 1,85 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре от -78°C до к.т. в течение 2 ч. Смесь выливали в ледяную воду, затем добавляли раствор NaHCO_3 (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% метанол/дихлорметан) с получением требуемого продукта (96 мг, неочищенного).

1-((2R)-4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-((метил(пиримидин-2-илметил)амино)метил)хиназолин-4-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

2-(6-Хлор-8-фтор-2-((метил(пиримидин-2-илметил)амино)метил)-4-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-3-фторфенол (96 мг, 0,13 ммоль) добавляли к смеси Et_3N (58,0 мг, 0,57 ммоль) в DCM (30 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли акрилоилхлорид (34,4 мг, 0,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, выливали в воду, а затем экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в THF/воде (10 мл/5 мл), добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (60 мг, 1,54 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь выливали в воду, а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-10% метанол/дихлорметан) с получением требуемого продукта (32 мг, выход 43%) в виде твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 580,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,37 (s, 1H), 8,83 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,88-6,77 (m, 3H), 6,18-6,15 (dd, $J=2,4$, 16,8 Гц, 1H), 5,77-5,72 (dd, $J=2,1$, 10,0 Гц, 1H), 4,83-4,56 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,23-3,97 (m, 6H), 3,76 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,24 (m, 3H).

Пример 7. Синтез 1-((2R,5S)-4-(6-хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(((3-фторпиримидин-2-ил)метокси)метил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (141)



Соединение 141 получали в соответствии со способом F, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

трет-Бутил-(2R,5S)-4-(7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получали из 4,6-дихлор-2-(хлорметил)-8-фтор-7-(2-фтор-6-метоксифенил)хиназолина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 в примере 6, применяли

трет-бутил-(2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат вместо трет-бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата.

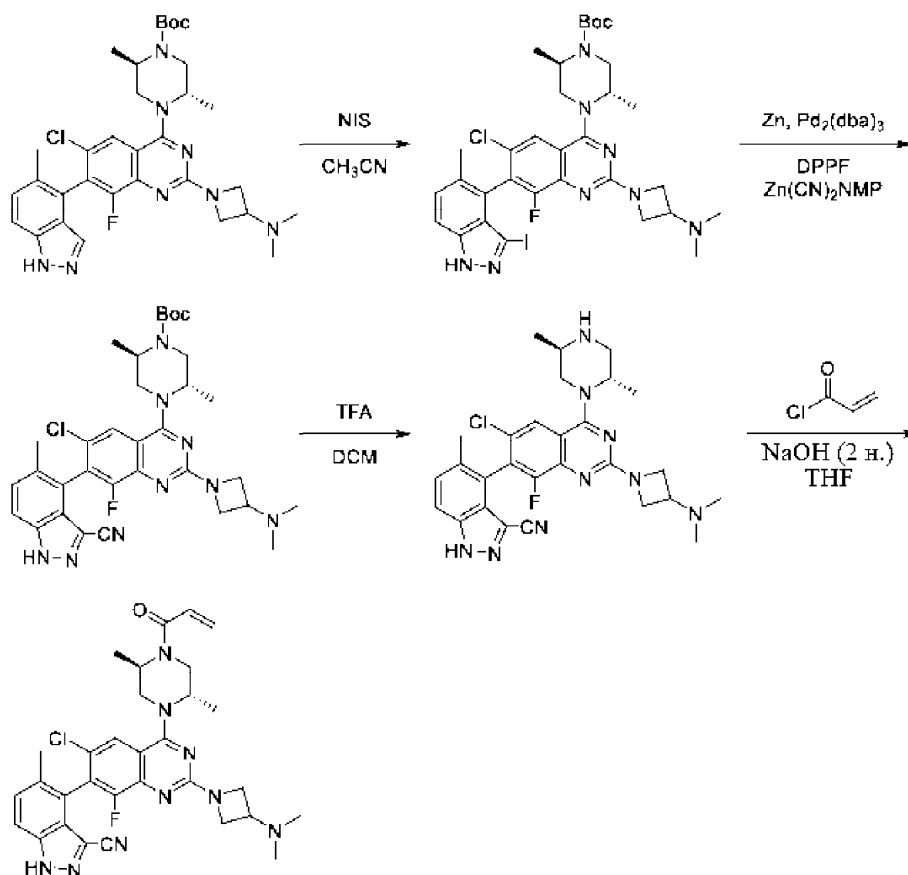
трет-Бутил-(2R,5S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(2R,5S)-4-(7-бром-6-хлор-2-(хлорметил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,96 ммоль), (3-фторпиридин-2-ил)метанола (381 мг, 3 ммоль) и Bu_4NBr (322 мг, 1 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 20% водный раствор NaOH (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в герметизированном сосуде в течение 48 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к.т. и смесь разделяли между DCM и водой. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Isolera One ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0\text{-}10\%$) с получением требуемого продукта (300 мг, выход 51%).

1-((2R,5S)-4-(6-Хлор-8-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(((3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутил-(2R,5S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((3-фторпиридин-2-ил)метокси)метил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата за 3 стадии в соответствии с процедурой, описанной в примере 6. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 10,17 (s, 1H), 8,27 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,67-6,87 (m, 3H), 6,21 (d, $J=2,5$, 14,5 Гц, 1H), 5,74 (d, $J=2,0$, 8,5 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,42-4,55 (m, 6H), 1,15-1,40 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд: 598,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 8. Синтез 4-(4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбонитрила



Соединение 292 получали в соответствии со способом G, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

(2R,5S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-йод-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (3,0 г, 4,82 ммоль) и N-йодсукцинимида (1,1 г, 5,06 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием метанолом/дихлорметаном = 1:20) с

получением требуемого продукта (2,0 г, выход 55,6%) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS масса/заряд: 749,2 [M+H]⁺.

(2R,5S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-7-(3-циано-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-йод-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (50 мг, 0,07 ммоль), цинка (0,9 мг, 0,014 ммоль), Zn(CN)₂ (25 мг, 0,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (6,6 мг, 0,007 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (7,8 мг, 0,014 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, гасили с помощью воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 25:1) с получением требуемого продукта (35 мг, выход 81,4%). ESI-MS масса/заряд: 648,3 [M+H]⁺.

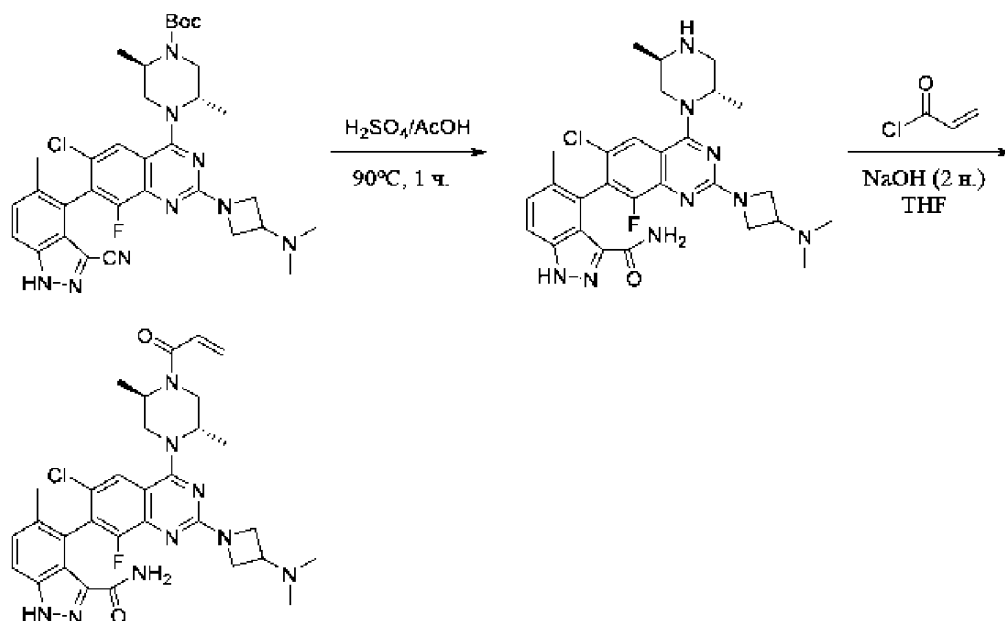
4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбонитрил.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(3-циано-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (35 мг, 0,05 ммоль) в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (3 мл/12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (30 мг), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 547,9 [M+H]⁺.

4-(4-((2S,5R)-4-Акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбонитрил.

Смесь 4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбонитрила (30 мг, 0,05 ммоль) и NaOH (2н., 2 мл) в тетрагидрофуране (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли акрилоил-хлорид (6,8 мг, 0,075 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К данной смеси добавляли гидроксид лития (50 мг) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием метанолом/дихлорметаном = 1:20) с получением требуемого продукта (10 мг, выход 30,3%). ESI-MS масса/заряд: 602,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 14,49 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,20-6,15 (m, 1H), 5,74-5,72 (m, 1H), 4,72-4,60 (m, 2H), 4,14-3,84 (m, 7H), 6,53-3,46 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,32-1,23 (m, 6H).

Пример 9. Синтез 4-(4-((2S,5R)-4-акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбоксамида



Соединение 296 получали в соответствии со способом Н, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

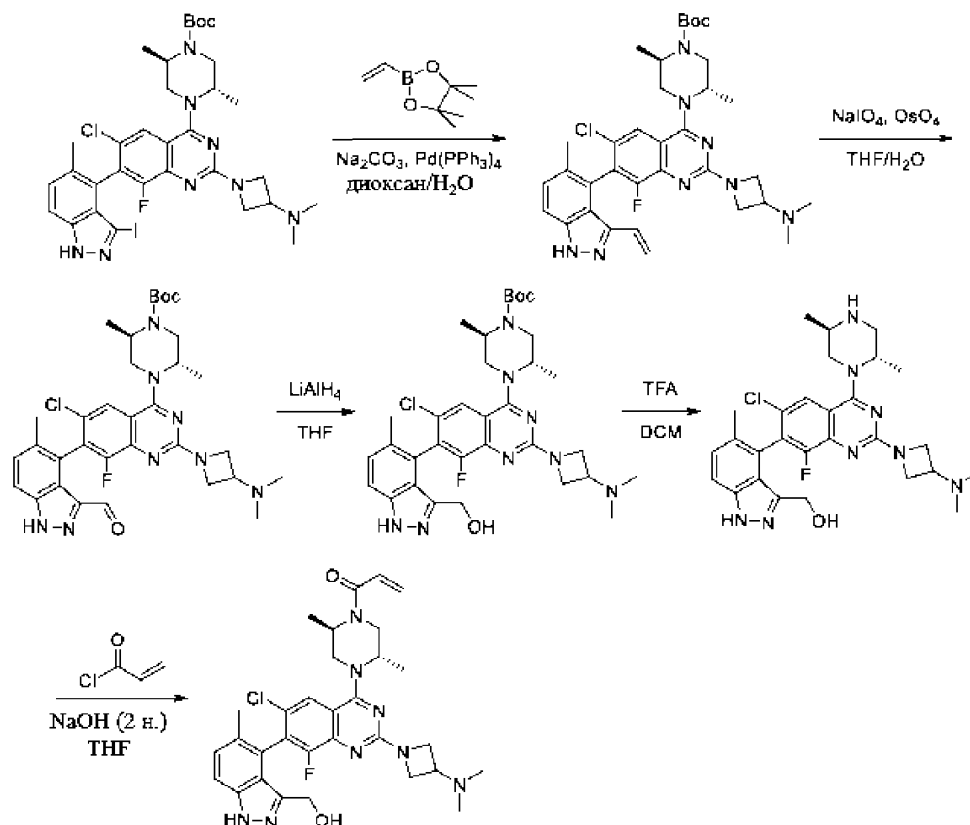
4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбоксаимид.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-7-(3-циано-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,31 ммоль) в H_2SO_4 /уксусной кислоте (5 мл/5 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду, а затем добавляли гидроксид натрия с доведением значения pH до 9. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (100 мг), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 566,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-4-((2S,5R)-4-Акрилоил-2,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбоксамид.

Смесь 4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0,18 ммоль) и NaOH (2н., 5 мл) в THF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К данной смеси добавляли акрилоилхлорид (24 мг, 0,27 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли гидроксид лития (200 мг), а затем перемешивали в течение 30 мин. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием метанолом/дихлорметаном = 1:20) с получением требуемого продукта (30 мг, выход 27,2%). ESI-MS масса/заряд: 620,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,56 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 6,83-6,82 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,78-4,46 (m, 2H), 4,12-3,75 (m, 9H), 6,53-3,46 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,13-2,11 (m, 3H), 1,40-1,15 (m, 6H).

Пример 10. Синтез 1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-(гидроксиметил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Соединение 299 получали в соответствии со способом J, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

(2R,5S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-винил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-йод-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 2,67 ммоль), Na_2CO_3 (850 мг, 8,02 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,2 г, 8,02 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (308 мг, 0,267 ммоль) в диоксане/ H_2O (5 мл/20 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение 16 ч. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, гасили с помощью воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 25:1) с получением требуемого продукта (670 мг, выход 38,7%). ESI-

MS масса/заряд: 649,1 $[M+H]^+$.

(2R,5S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-формил-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемой смеси (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-винил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (670 мг, 1,03 ммоль) в тетрагидрофуране/ H_2O (8 мл/8 мл) при $0^\circ C$ добавляли OsO_4 (2,6 мг, 0,0103 ммоль) и смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. К данной смеси добавляли $NaIO_4$ (443 мг, 2,06 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (500 мг), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 651,3 $[M+H]^+$.

(2R,5S)-трет-Бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-(гидроксиметил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемой смеси (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-формил-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,77 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при $0^\circ C$ добавляли $LiAlH_4$ (88 мг, 2,31 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием метанолом/дихлорметаном = 1:20) с получением требуемого продукта (200 мг, выход 39,9%). ESI-MS масса/заряд: 653,0 $[M+H]^+$.

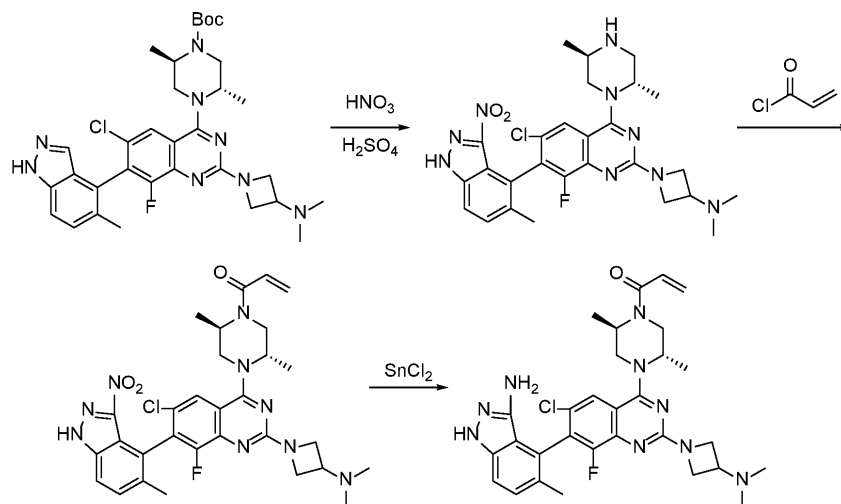
(4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-ил)метанол.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-(гидроксиметил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,31 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте/дихлорметане (3 мл/12 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (169 мг), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI-MS масса/заряд: 553,4 $[M+H]^+$.

1-((2R,5S)-4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(3-(гидроксиметил)-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

Смесь (4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-4-((2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)хиназолин-7-ил)-5-метил-1H-индазол-3-ил)метанола (169 мг, 0,31 ммоль) и $NaOH$ (2н., 5 мл) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли акрилоилхлорид (42 мг, 0,465 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. К данной смеси добавляли гидроксид лития (200 мг) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием метанолом/дихлорметаном = 1:20) с получением требуемого продукта (30 мг, выход 16,2%). ESI-MS масса/заряд: 607,4 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12,89 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 3H), 4,20-3,77 (m, 8H), 3,52-3,43 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 6H), 1,33-1,23 (m, 6H).

Пример 11. Синтез 1-((2R,5S)-4-(7-(3-амино-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она



Соединения 297 и 298 получали в соответствии со способом К, проиллюстрированным выше и описанным ниже.

1-((2R,5S)-4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-нитро-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К смеси трет-бутил-(2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (293,6 мг, 0,471 ммоль) в H₂SO₄ при 0°C по каплям добавляли HNO₃ (42,8 мкл, 0,95 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали путем осторожного добавления NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью 20% изопропанола в дихлорметане. Органический слой объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Isolera One (20% метанола и 0,035 NH₃ в дихлорметане) с получением требуемого продукта (245 мг, выход 92%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 14,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, J=20,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,75-6,88 (m, 1H), 6,18 (dd, J=2,0, 16,5 Гц, 1H), 5,67-5,78 (m, 1H), 4,39-4,78 (m, 2H), 3,75-4,15 (m, 7H), 3,08-3,17 (m, 1H), 2,28 (d, J=8,5 Гц, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,15-1,35 (m, 7H). ESI-MS масса/заряд: 568,2 [M+H]⁺.

1-((2R,5S)-4-(6-Хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-нитро-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-нитро-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (223 мг, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 1 мл 1М водного раствора Na₂CO₃. По каплям добавляли акрилхлорид (72,8 мкл, 0,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли водой, а затем экстрагировали с помощью 20% изопропанола в дихлорметане. Органический слой объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Isolera One (10% метанола и 0,0175 NH₃ в дихлорметане) с получением требуемого продукта (191 мг, выход 78%). ESI-MS масса/заряд: 622,2 [M+H]⁺.

1-((2R,5S)-4-(7-(3-Амино-5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К раствору 1-((2R,5S)-4-(6-хлор-2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-8-фтор-7-(5-метил-3-нитро-1H-индазол-4-ил)хиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (262,5 мг, 0,42 ммоль) в 2 мл уксусной кислоты при комнатной температуре по каплям добавляли раствор SnCl₂ (240 мг, 1,3 ммоль) в 1 мл конц. HCl и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали с применением ледяной бани и добавляли 4н. KOH с доведением значения pH до нейтрального. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия с доведением значения pH до 8. Смесь экстрагировали с помощью 30% изопропанола в дихлорметане. Органический слой объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали с помощью Isolera One (10% метанола и 0,0175 NH₃ в дихлорметане) с получением требуемого продукта (181 мг, выход 72%). ESI-MS масса/заряд: 592,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,63 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (d, J=18,0 Гц, 1H), 6,75-6,9 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,18 (dd, J=2,5, 17,0 Гц, 1H), 5,70-5,78 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,43-4,78 (m, 2H), 3,70-4,15 (m, 9H), 3,08-3,17 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 2,03 (d, J=7,5 Гц, 3H), 1,18-1,35 (m, 7H).

Пример 12. Биохимический анализ соединений.

Тестируемые соединения получали в виде 10 мМ исходных растворов в DMSO (Fisher, № по кат. BP-231-100). KRAS G12C 1-169, his-меченый белок, несущий GDP, разбавляли до 2 мМ в буфере (20 мМ Hepes, 150 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂). Соединения тестировали в отношении активности следующим образом.

Соединения разбавляли до 50× конечной тестируемой концентрации в DMSO в 96-луночных планшетах для хранения. Исходные растворы соединений перемешивали вихревым способом перед использованием и внимательно наблюдали за появлением любого признака выпадения осадка. Проводили следующие разбавления.

Для конечной концентрации соединения, составляющей 100 мкМ, соединения разбавляли до 5000 мкМ (5 мкл 10 мМ исходного раствора соединения + 5 мкл DMSO) и хорошо перемешивали путем пипетирования.

Для конечной концентрации соединения, составляющей 30 мкМ, соединения разбавляли до 1500 мкМ (3 мкл 10 мМ исходного раствора соединения + 17 мкл DMSO) и хорошо перемешивали путем пипетирования.

Для конечной концентрации соединения, составляющей 10 мкМ, соединения разбавляли до 500 мкМ (2 мкл 10 мМ исходного раствора соединения + 38 мкл DMSO) и хорошо перемешивали путем пипетирования.

В каждую лунку 96-луночного ПЦР-планшета (Fisher, № по кат. 1423027) добавляли 49 мкл исходного раствора белка. В соответствующие лунки в ПЦР-планшете добавляли 1 мкл разбавленных 50× соединений с применением 12-канального пипеточного дозатора. Реакционные смеси осторожно и тщательно перемешивали путем набора в пипетку/выпуска из пипетки с применением 200 мкл многоканального пипеточного дозатора. Планшет плотно запечатывали алюминиевой пленкой для запечатывания планшетов и хранили в выдвижном ящике при комнатной температуре в течение 10 мин, 2 или 24 ч. За-

тем в каждую лунку добавляли 5 мкл 2% муравьиной кислоты (Fisher, № по кат. A117) в DI H₂O с последующим перемешиванием с использованием пипетки. Затем с планшета снимали алюминиевую пленку для запечатывания и хранили на сухом льде до проведения анализа, как описано ниже.

Вышеописанные пробы для анализа анализировали путем масс-спектрометрии в соответствии с одной из следующих двух процедур.

Анализ RapidFire/TOF.

Прибор для MS устанавливали согласно установкам: положительная полярность, разрешение 2 ГГц и режим малой массы (1700) и обеспечивали его уравнивание в течение 30 мин. Затем прибор откалибровывали, переключали на режим сбора данных и загружали соответствующий способ.

После дополнительного времени уравнивания в течение 30 мин пропускали холостую партию (т.е. буфер), чтобы убедиться в надлежащей работе оборудования. Образцы размораживали при 37°C в течение 10 мин, быстро центрифугировали и передавали на рабочую поверхность. В лунки A1 и H12 вносили 1 мкл 500 мкМ пептида в качестве внутреннего стандарта и планшеты центрифугировали при 2000×g в течение 5 мин. Затем запускали способ и записывали значения массы каждой отдельной лунки.

Значения массы (для которых требуется интеграция данных) для каждой лунки вносили в программу PlateMap и экспортировали из анализа. Также экспортировали значения массы для внутренних стандартов. Извлекали данные при 50 ppm для зарядового состояния +19 и сопоставляли с идентичностью лунки A1 с использованием пика внутреннего стандарта и интегрировали. Данные о пиках экспортировали в виде списка TOF и вышеуказанные стадии повторяли отдельно для зарядовых состояний +20, 21, 22, 23, 24 и 25.

Анализ Q-Exactive.

Массы и значения интенсивности пиков видов G12C белка KRAS измеряли с применением системы Dionex RSLCnano (Thermo Scientific), соединенной с масс-спектрометром Q Exactive Plus (Thermo Scientific).

Загружали 20 мл каждого образца в LC-колонку 50×2,1 мм, Aeris™ 3,6 мкм WIDEPOR C4 200 Å, колонку выдерживали при 40°C и расходе 600 мкл мин⁻¹ с 20% растворителя A (0,1% муравьиной кислоты в H₂O) и 80% растворителя B (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле). Условия жидкостной хроматографии представляли собой: 20% растворителя B в течение 1 мин, от 20 до 60% растворителя B в течение 1,5 мин, от 60 до 90% растворителя в течение 0,5 мин, 90% растворителя B в течение 0,2 мин, от 90 до 20% растворителя B в течение 0,2 мин, а затем уравнивание в течение 1,6 мин перед введением следующего образца. Расход поддерживали на уровне 600 мкл мин⁻¹ на протяжении анализа образца.

Масс-спектрометр эксплуатировали в режиме регистрации профилей пиков при разрешении 17500, 5 микросканированиях, при максимальном времени введения 50 мс и с мишенью AGC 1e6 и регистрировали полный диапазон масс 800-1850 масса/заряд. HCD-улавливающий газ оптимизировали для максимальной чувствительности в отношении интактных белков. Способ ионизации представлял собой ионизацию электрораспылением, при которой применяли напряжение распыления 4 кВ, поток оболочного газа устанавливали на уровне 50 аи, поток вспомогательного газа устанавливали на уровне 10 аи и поток газа-распылителя устанавливали на уровне 1 аи. Температура переноса ионов через капилляр составляла 320°C и уровень S-lens RF устанавливали на уровне 50 В. Программное обеспечение Protein Deconvolution (Thermo Scientific) применяли для выполнения развертки спектров многозарядных ионов видов белка в образцах.

Данные анализировали с применением пакета Protein Deconvolution от Thermo. Вкратце, для спектра многозарядных ионов для каждого тестируемого вида выполняли количественную развертку с определением массы и интенсивности каждого исходного вида (модифицированный или немодифицированный белок). % модификации рассчитывали на основании значений интенсивности пиков при развертке.

Другими *in vitro* анализами являются следующие.

Ингибирование роста клеток.

Оценивали способность рассматриваемых соединений ингибировать RAS-опосредованный рост клеток и показывали ее следующим образом. Клетки, экспрессирующие RAS дикого типа или мутантный RAS, помещали в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном при плотности 5000 клеток на лунку. После помещения в планшет обеспечивали прикрепление клеток в течение приблизительно 2 ч перед добавлением соединения, раскрытого в данном документе. Через несколько часов (например, 24, 48 или 72 ч роста клеток) определяли пролиферацию клеток путем измерения общего содержания АТФ с использованием реагента Cell Titer Glo (Promega) в соответствии с инструкциями производителя. Пролиферацию EC₅₀ определяли путем анализа 8 точек эффектов дозы соединения при полулогарифмических интервалах со снижением от 100 мкМ.

Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала.

Оценивали способность соединений, раскрытых в данном документе, ингибировать RAS-опосредованную передачу сигнала и показывали ее следующим образом. Клетки, экспрессирующие RAS дикого типа или мутантный RAS (такой как G12C, G12V или G12A), обрабатывали рассматриваемым соединением или не обрабатывали (контрольные клетки). Ингибирование передачи сигнала RAS одним

или более рассматриваемыми соединениями показано снижением уровня стабильного состояния фосфорилированного MEK, фосфорилированного ERK, фосфорилированного RSK и/или связывания Raf в клетках, обработанных одним или более рассматриваемыми соединениями, в сравнении с контрольными клетками.

Иллюстративные соединения, представленные в табл. 1, тестировали в соответствии с вышеуказанными способами и обнаружили их ковалентную связь с KRAS G12C в степени, указанной в табл. 2, после десятиминутного периода инкубации. В табл. 3 представлены данные связывания для иллюстративных соединений после трехминутного периода инкубации.

Таблица 2. Активность иллюстративных соединений*

№	% связывания	№	% связывания	№	% связывания	№	% связывания
1	++	2	++	3	++	4	++
5	++	6	++	7	++	8	+++
9	++	10	+++	11	+++	12	+++
13	+++	14	+	15	++	16	++
17	++	18	++	19	++	20	++
21	++	22	++	23	++	24	++
25	++	26	++	27	++	28	+++
29	++	30	++	31	++	32	+++
33	++	34	++	35	++	36	++
37	++	38	+++	39	++	40	++
41	++	42	++	43	++	44	++
45	++	46	++	47	++	48	++
49	++	50	++	51	+	52	+++
53	+	54	+++	55	+++	56	+++
57	+++	58	+++	59	+	60	+++
61	+	62	+	63	+++	64	++
65	+++	66	+++	67	+	68	+++
69	+++	70	+++	71	+	72	+++
73	+	74	+	75	+++	76	+
77	+++	78	++	79	+++	80	+
81	+	82	++	83	+	84	+++

+++ обозначает активность связывания от более 0% до не более 50%;

++ обозначает активность связывания от 50 до 90%;

+++ обозначает активность связывания более 90%.

Таблица 3. Активность иллюстративных соединений*

№	% связывания	№	% связывания	№	% связывания	№	% связывания
85	++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+++	91	+	92	++
93	++	94	+	95	++	96	+++
97	++	98	++	99	++	100	++
101	+	102	++	103	+	104	+++
105	++	106	++	107	++	108	+++
109	+	110	++	111	+	112	++
113	+++	114 [†]	+	115 [†]	+	116	++
117	+	118	+	119	+	120	TBD
121	++	122	++	123	+	124	++
125	++	126	+++	127	+++	128	+
129	++	130	+++	131	+	132	++
133	++	134	++	135	++	136	+++
137	+++	138	+++	139	+	140	++
141	++	142	++	143	+++	144	+++
145	++	146	+	147	+++	148	++

149	++	150	+++	151	+++	152	+
153	+++	154	+++	155	+	156	+++
157	+	158	+++	159	++	160	++
161	+	162	+	163	++	164	++
165	++	166	++	167	+++	168	++
169	++	170	+	171	++	172	+++
173	++	174	+++	175	+++	176	+
177	++	178	+++	179	+	180	+
181	+++	182	+	183	++	184	++
185	+	186	++	187	+++	188	+
189	+++	190	++	191	+++	192	++
193	++	194	++	195	+	196	+++
197	+++	198	+++	199	++	200	++
201	++	202	+++	203	+++	204	++
205	++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	++	212	+
213	+	214	+	215	+++	216	++
217	++	218	+++	219	+++	220	+

221	+	222	++	223	++	224	++
225	++	226	+++	227	+	228	+++
229	+	230	++	231	++	232	++
233	TBD	234	TBD	235	TBD	236	TBD
237	TBD	238	TBD	239	TBD	240	TBD
241	TBD	242	TBD	243	TBD	244	TBD
245	+++	246	+	247	+	248	++
249	+++	250	+++	251	++	252	+++
253	++	254	+	255	+++	256	+
257	+++	258	+++	259	+++	260	++
261	+++	262	+++	263	+	264	+++
265	+++	266	+++	267	+	268	+++
269	+	270	+++	271	+	272	+++
273	+++	274	+	275	+++	276	++
277	+++	278	++	279	++	280	+++
281	++	282	++	283	+++	284	+++
285	+	286	+++	287	+	288	+++
289	+++	290	+	291	+	292	++
293	++	294	+	295	+	296	++
297	+	298	++	299	++	300	+
301	++	302	+++				

+++ обозначает активность связывания от более 0% до не более 50%;

++ обозначает активность связывания от 50 до 90%;

+++ обозначает активность связывания более 90%;

TBD - подлежит определению;

† - % модификации при 10 мин.

Пример 13. Стабильность в цельной крови.

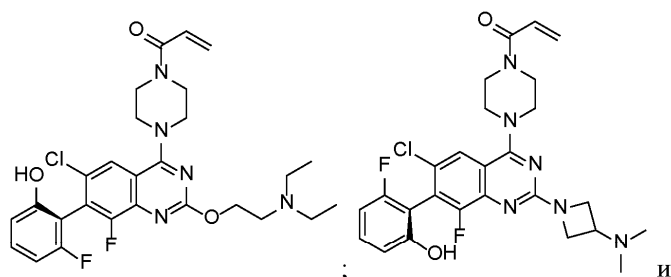
Иллюстративные соединения по изобретению тестировали в отношении их стабильности в цельной крови следующим образом.

Тестируемые соединения получали в виде 500 мкМ исходного раствора в DMSO (добавлением 10 мкл 10 мМ исходного раствора DMSO к 190 мкл 100% DMSO). Цельную кровь оттаивали на льду. Планшет с цельной кровью подготавливали посредством добавления 460 мкл цельной крови (при необходимости разных видов) в 96-луночный планшет с объемом лунки 1 мл. Планшет с цельной кровью предварительно инкубировали при 37°C в течение 10 мин. В планшет добавляли 4 мкл раствора соедине-

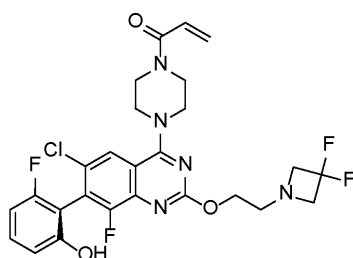
ния и 396 мкл цельной крови и тщательно перемешивали. Из каждого образца отбирали аликвоту (30 мкл) в инкубационный планшет (кассетные пробирки) и гасили в нулевой момент времени ледяным 100% ACN и инкубационные планшеты помещали в инкубатор при 37°C (200 мкл).

Образец нулевого момента времени поддерживали при 4°C до центрифугирования. Все остальные образцы гасили в различные моменты времени (1, 2, 4 ч), перемешивали вихревым способом в течение 30 с и центрифугировали при 3500 об/мин в течение 15 мин при 4°C. 30 мкл надосадочной жидкости добавляли к 170 мкл 0.1% водного раствора FA и образец анализировали с помощью LC/MS/MS.

С целью сравнения также тестировали следующие соединения (А), (В) и (С):



(B)



(C)

В табл. 4 приведена стабильность в цельной крови для иллюстративных соединений и сравнительных соединений. Данные показывают, что соединения по изобретению, в которых по меньшей мере один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой Н, обладают лучшей стабильностью в цельной крови, чем соединения, в которых каждый из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} представляет собой Н.

Таблица 4. Стабильность в цельной крови иллюстративных и сравнительных соединений

Соединение	Стабильность в цельной крови (T _{1/2}) ч.	
	Собака	Обезьяна
A	0,60	0,10
B	0,70	0,10
C	0,60	0,20
38	3,0	7,8
52	5,1	6,8
60	2,3	1,45
63	1,3	1,2
68	1,6	1,0
70	3,0	1,3
72	5,95	3,9
75	4,8	3,9

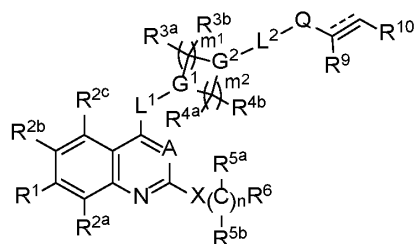
Все из патентов США, публикаций заявок на выдачу патентов США, заявок на выдачу патентов США, иностранных патентов, иностранных заявок на выдачу патентов и непатентных публикаций, ссылки на которые даны в данном описании или прикрепленном информационном листке заявки, включены в данный документ посредством ссылки, во всей своей полноте до степени, которая не противоречит настоящему описанию.

Предварительная заявка на выдачу патента США с серийным № 62/255879, поданная 16 ноября 2015 года, предварительная заявка на выдачу патента США с серийным № 62/340291, поданная 23 мая 2016 года и предварительная заявка на выдачу патента США с серийным № 62/406247, поданная 10 октября 2016 года, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Из вышесказанного будет понятно, что, хотя конкретные варианты осуществления изобретения были описаны в данном документе в целях иллюстрации, можно применять различные модификации, не выходя за пределы сущности и объема изобретения. Соответственно, изобретение не является ничем ограниченным, за исключением прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся следующей структурой (I'a):



(I'a),

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где А представляет собой N или C-CN;

каждый из G^1 и G^2 независимо представляет собой N;

L^1 представляет собой связь;

L^2 представляет собой связь;

R^1 представляет собой арил или гетероарил;

каждый из R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} независимо представляет собой H, amino, циано, галоген, гидроксил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкиламирил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_3 - C_8 циклоалкил, гетероцикл, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкирил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 аминилалкил, C_1 - C_6 алкиламирил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 цианоалкил, C_1 - C_6 карбоксилалкил, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 аминилкарбонил, гетероарил или арил;

в каждом случае R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_2 - C_6 алкирил, C_1 - C_6 гидроксилалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 аминилалкил, C_1 - C_6 алкиламирил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 цианоалкил, C_1 - C_6 карбоксилалкил, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 аминилкарбонил; или R^{3a} и R^{3b} соединены с образованием оксо, карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{3a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_2 - C_6 алкирил, C_1 - C_6 гидроксилалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 аминилалкил, C_1 - C_6 алкиламирил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 цианоалкил, C_1 - C_6 карбоксилалкил, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 аминилкарбонил, и при этом R^{3b} соединен с R^{4b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_2 - C_6 алкирил, C_1 - C_6 гидроксилалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 аминилалкил, C_1 - C_6 алкиламирил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 цианоалкил, C_1 - C_6 карбоксилалкил, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 аминилкарбонил; или R^{4a} и R^{4b} соединены с образованием оксо, карбоциклического или гетероциклического кольца; или R^{4a} представляет собой H, -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_2 - C_6 алкирил, C_1 - C_6 гидроксилалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 аминилалкил, C_1 - C_6 алкиламирил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 цианоалкил, C_1 - C_6 карбоксилалкил, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 аминилкарбонил, и при этом R^{4b} соединен с R^{3b} с образованием карбоциклического или гетероциклического кольца;

в каждом случае R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, гидроксил, галоген или C_1 - C_6 алкил, или R^{5a} и R^{5b} соединены с образованием оксо;

R^6 представляет собой amino, циано, гидроксил, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксилалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 аминилалкил, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 алкилокси или гетероарил, C_1 - C_6 алкиламирил, если X представляет собой связь, -NR⁷- или -S-; или R^6 представляет собой amino, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 гидроксилалкил, C_1 - C_6 алкокси, -NR^aR^b, C_1 - C_6 алкилфосфорил, C_1 - C_6 алкилфосфориламинил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, гетероарил, C_1 - C_6 алкилокси или гетероарил, C_1 - C_6 алкиламирил, если X представляет собой -O-, где R^a представляет собой H или C_1 - C_6 алкил и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил, при условии, что R^a представляет собой H или C_2 - C_6 алкил и R^b представляет собой C_1 - C_6 алкил, если n равняется 2 и один из R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} или R^{4b} представляет собой метил;

в каждом случае R⁷ независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или гетероцикл, C_1 - C_6 алкил;

каждый из m¹ и m² независимо равняется 2;

n представляет собой целое число от 0 до 6;

X представляет собой связь, -O-, -NR⁷- или -S-; и

$\equiv$ означает двойную или тройную связь;

Q представляет собой -C(=O)-;

если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда каждый из R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой H, циано, C_1 - C_6 алкил или гетероарил; и

если $\equiv$ представляет собой тройную связь, тогда R⁹ отсутствует, и R¹⁰ представляет собой C_1 - C_6 алкил, или C_1 - C_6 гидроксилалкил;

где каждый вариант алкила, алкинила, алкенила, алкилена, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероцикла, алкиламирила, галогеналкила, алкокси, алкоксиалкила, галогеналкокси, гетероциклиалкила, аминилалкила, алкиламирилалкила, цианоалкила, карбоксилалкила, аминилкарбонила, аминилкарбонилалкила, алкилфосфорилалкила, алкилфосфориламинилалкила, а также карбоциклических и гетероциклических колец необязательно замещен одним или более заместителями, если не указано иное; необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из amino, циано, гидроксила, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогена, аминилсульфонила, C_1 - C_6 аминилкарбонила, C_1 - C_{12} алкила, C_1 - C_6 алкиламирилкарбонила, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_1 - C_{12} галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, C_1 - C_6 алкоксиалкила, C_1 - C_6 галогеналкоксиалкила, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкилциклоалкила, C_1 - C_6 алкилгетероцикл, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкинила, C_1 - C_6 алкиламирила, C_1 - C_6 алкилкарбониламирила, C_1 - C_6 гидроксилалкила, C_2 - C_6 алкенилкарбониламирила, C_1 - C_6 тиоалкила, арила, ар, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 аминилкарбонил, C_3 - C_8 циклоалкила, C_3 - C_8 циклоалкиламирилкарбонила, конденсированного C_3 - C_8 циклоалкила, гетероцикла, N-гетероцикла, гетероцикл, C_1 - C_6 алкила, гетероарила,

N-гетероарила, гетероарил C_1 - C_6 алкила, фосфата, C_1 - C_6 фосфоалкокси, бороновой кислоты, сложного эфира C_1 - C_6 бороновой кислоты, или $-OC(=O)R$ или их комбинаций, где R представляет собой C_1 - C_6 алкил,

где, если не указано иное: i) каждый циклоалкил содержит неароматический карбоциклический радикал, содержащий от 3 до 10 атомов углерода; ii) каждый арил содержит 6-18-членный карбоциклический ароматический кольцевой радикал; iii) каждый гетероцикл содержит 3-18-членный неароматический кольцевой радикал, который содержит от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы; vi) каждый гетероарил содержит 5-14-членный кольцевой радикал, содержащий атомы водорода, от 1 до 13 кольцевых атомов углерода, от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, и

при условии, что по меньшей мере один вариант R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} не представляет собой H.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой арил.

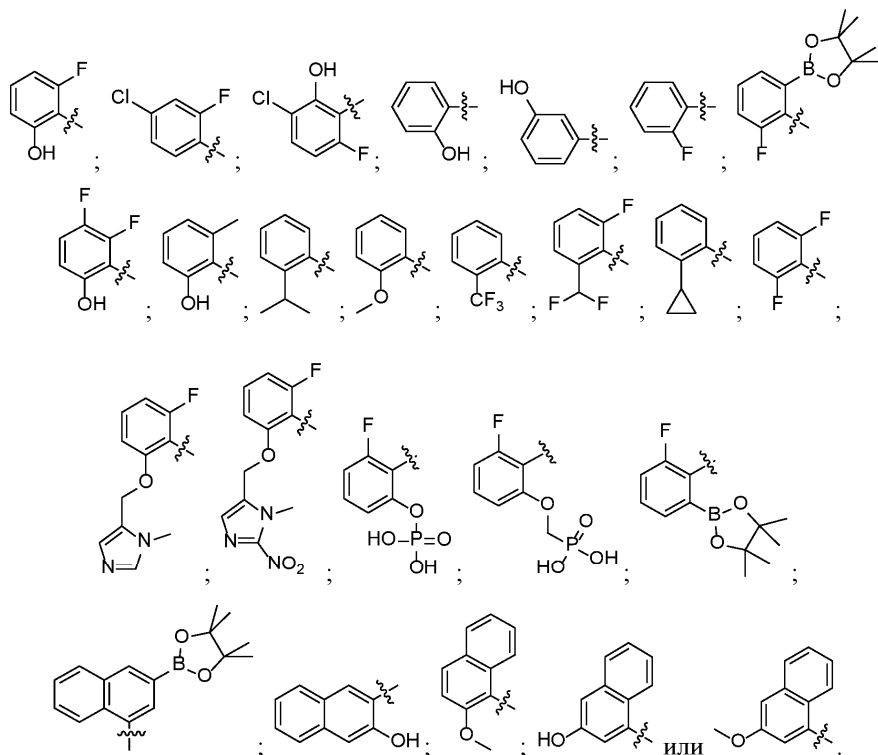
3. Соединение по п.2, где R^1 представляет собой фенил или нафтил.

4. Соединение по любому из пп.2, 3, где R^1 замещен одним или более заместителями.

5. Соединение по п.4, где R^1 замещен галогеном, амино, гидроксилем, C_1 - C_6 алкилом, циано, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиламином, циклоалкилом, гетероцикл C_1 - C_6 алкилом, арилом, гетероарилом, фосфатом, C_1 - C_6 фосфоалкокси, бороновой кислотой, сложным эфиром C_1 - C_6 бороновой кислоты или $-OC(=O)R$ или их комбинациями, где R представляет собой C_1 - C_6 алкил.

6. Соединение по п.5, где R^1 замещен фтором, хлором, гидроксилем, метилом, изопропилом, циклопропилом, трифторметилом или метокси или их комбинациями.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^1 характеризуется одной из следующих структур:



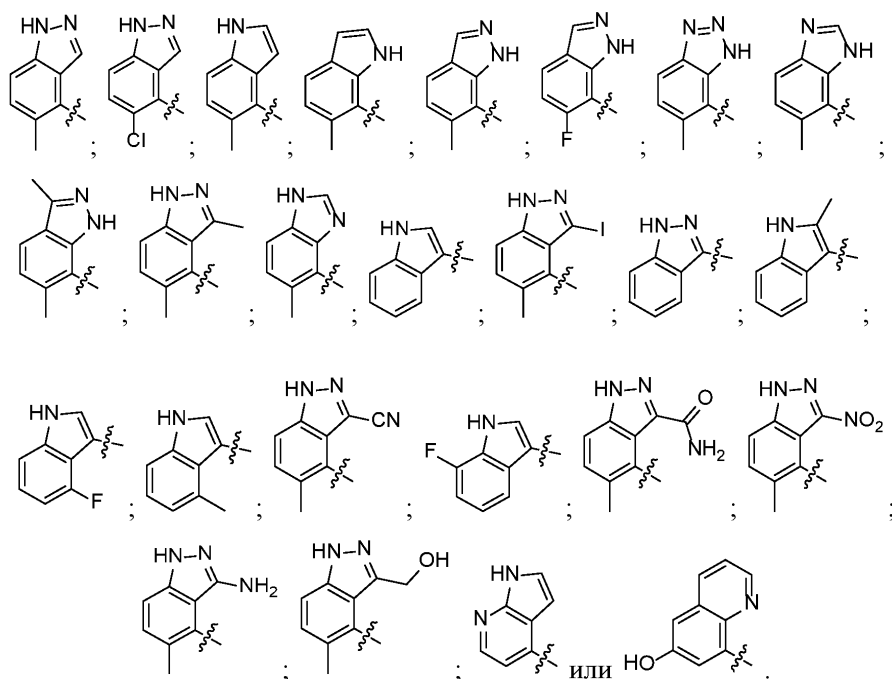
8. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой гетероарил.

9. Соединение по п.8, где R^1 представляет собой индазолил, индолил, бензоимидазолил, бензотриазолил, пирролопиридил или хинолинил.

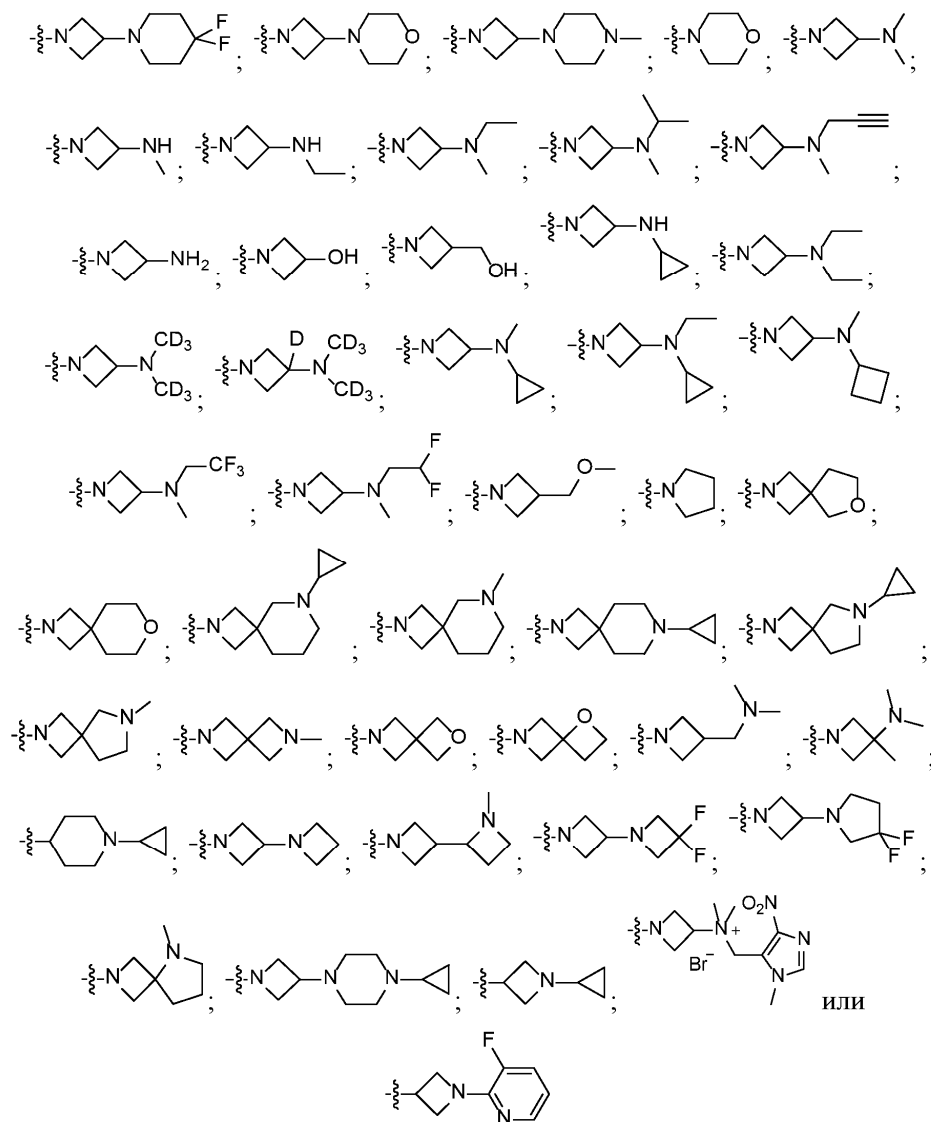
10. Соединение по любому из пп.8, 9, где R^1 замещен одним или более заместителями.

11. Соединение по п.10, где R^1 замещен пиано, нитро, $-NH_2$, $-(C=O)NH_2$, гидроксилем, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, галогеном или C_1 - C_6 алкилом или их комбинациями.

12. Соединение по любому из пп.8-11, где R^1 характеризуется одной из следующих структур:



13. Соединение по любому из пп.1-12, где R^{2c} представляет собой H.
14. Соединение по любому из пп.1-13, где каждый из R^{2a} и R^{2b} независимо представляет собой галоген, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкокси.
15. Соединение по любому из пп.1-14, где R^{2a} представляет собой фтор, хлор или метокси.
16. Соединение по любому из пп.1-15, где R^{2b} представляет собой хлор, фтор или CF₃.
17. Соединение по любому из пп.1-16, где n равняется 0, X представляет собой связь и R⁶ представляет собой гетероцикл.
18. Соединение по п.17, где R⁶ представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.
19. Соединение по любому из пп.17 или 18, где R⁶ является замещенным.
20. Соединение по п.19, где R⁶ замещен C₁-C₆алкилом, C₁-C₆алкиламином, гетероциклином или их комбинациями.
21. Соединение по п.20, где гетероцикл представляет собой спиро-гетероцикл.
22. Соединение по любому из пп.17-21, где R⁶ характеризуется одной из следующих структур:



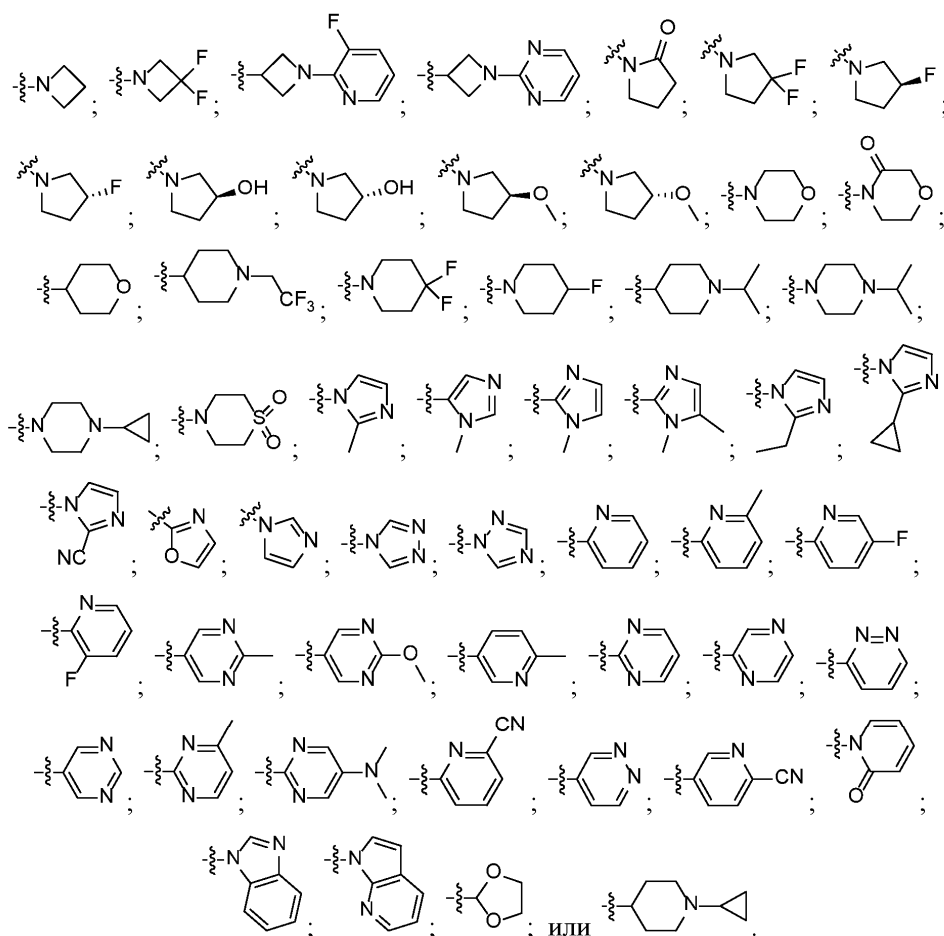
23. Соединение по любому из пп.1-16, где n представляет собой целое число от 1 до 6, X представляет собой -O- и R^6 представляет собой гетероцикл или гетероарил.

24. Соединение по п.23, где R^6 представляет собой азетидинил, триазолил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, пиридинил, пиридинонил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, морфолинил, морфолинонил, тиоморфолинил, пирролопиридинил, имидазолил, бензоимидазолил или их окисленный аналог, диоксоланил или тетрагидропиранил.

25. Соединение по любому из пп.23 или 24, где R^6 является замещенным.

26. Соединение по п.25, где R^6 замещен оксо, циано, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкиламином, C_3 - C_8 циклоалкилом, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкилом, гетероарилом или их комбинациями.

27. Соединение по любому из пп.23-26, где R^6 характеризуется одной из следующих структур:



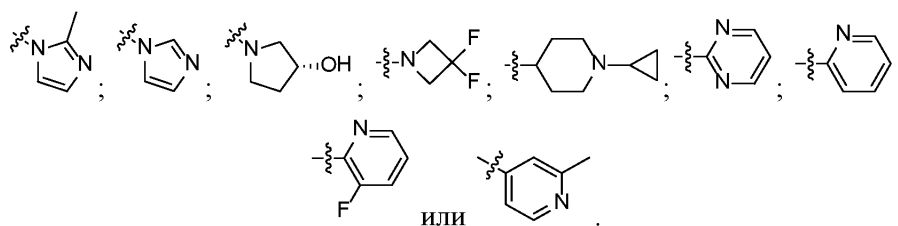
28. Соединение по любому из пп.1-16, где n представляет собой целое число от 1 до 6, X представляет собой $-NR^7$ - и R^6 представляет собой гетероцикл или гетероарил.

29. Соединение по п.28, где R^6 представляет собой пиперидинил, пиридинил, имидазолил, пирролидинил, пиримидинил или азетидинил.

30. Соединение по любому из пп.28 или 29, где R^6 является замещенным.

31. Соединение по п.30, где R^6 замещен галогеном, гидроксилом, C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_8 циклоалкилом или их комбинациями.

32. Соединение по любому из пп.28-31, где R^6 характеризуется одной из следующих структур:



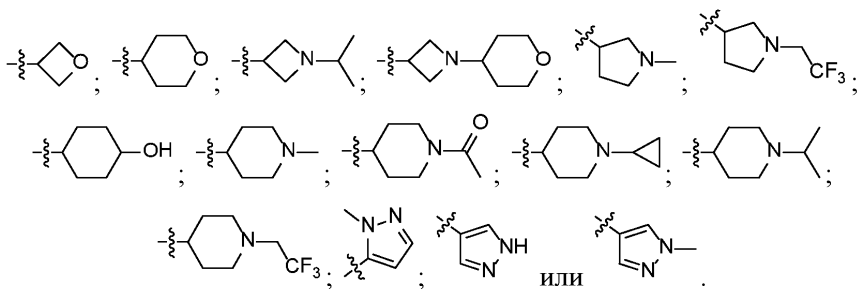
33. Соединение по любому из пп.1-16, где n равняется 0, X представляет собой $-O-$ и R^6 представляет собой циклоалкил, гетероцикл или гетероарил.

34. Соединение по п.33, где R^6 представляет собой циклогексил, оксетанил, тетрагидропиранил, пирролил, пиразолил, азетидинил или пиперидинил.

35. Соединение по любому из пп.33 или 34, где R^6 является замещенным.

36. Соединение по п.35, где R^6 замещен гидроксилом, C_1 - C_6 алкилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_3 - C_7 циклоалкилом, C_1 - C_6 алкилкарбонилем, гетероциклием или их комбинациями.

37. Соединение по любому из пп.33-36, где R^6 характеризуется одной из следующих структур:



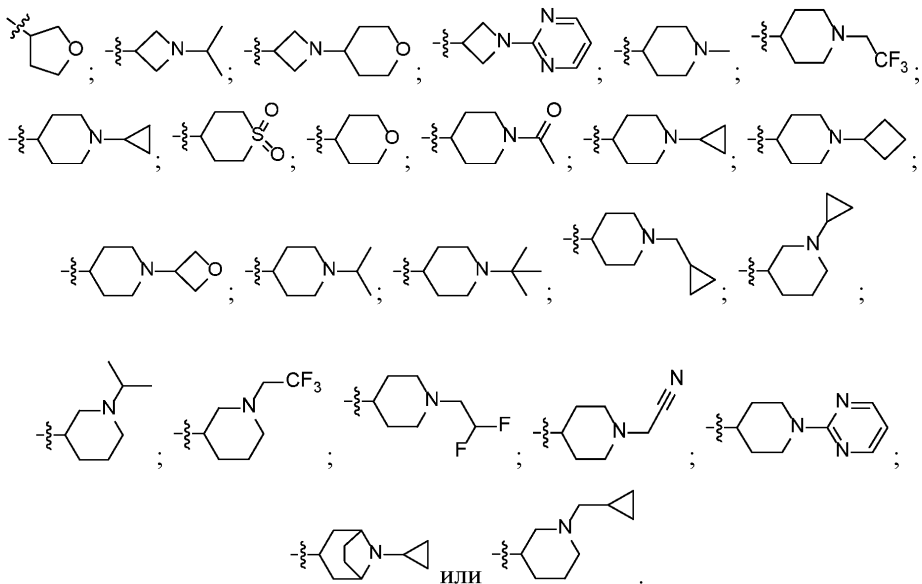
38. Соединение по любому из пп.1-16, где n равняется 0, X представляет собой -NR⁷- и R⁶ представляет собой гетероцикл или гетероарил.

39. Соединение по п.38, где R⁶ представляет собой пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-
тиопиранил или их окисленный аналог, азабицикло[3.2.1]октанил или тетрагидропиранил.

40. Соединение по любому из пп.38 или 39, где R^6 является замещенным.

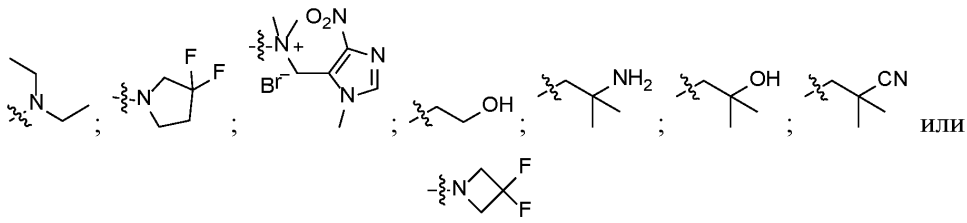
41. Соединение по п.40, где R⁶ замещен гидроксилом, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₃-C₈циклоалкилом, циклоалкилC₁-C₆алкилом, гетероциклилом, C₁-C₆алкилкарбонилом, гетероариллом или их комбинациями.

42. Соединение по любому из пп.38-40, где R^6 характеризуется одной из следующих структур:



43. Соединение по любому из пп.1-16, где X представляет собой -O-, n представляет собой целое число от 1 до 6 и R⁶ представляет собой гетероцикл, гетероарил, C₁-C₆алкиламинил, циано, amino или -NR^aR^b.

44. Соединение по п.43, где R^6 характеризуется одной из следующих структур:



45. Соединение по любому из пп.43 или 44, где n равняется 2.

46. Соединение по любому из пп.1-16, где X представляет собой связь, n равняется 0 и R⁶ представляет собой amino, циано или гидроксил.

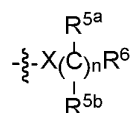
47. Соединение по п.46, где R⁶ представляет собой амино.

48. Соединение по любому из пп.1-16, где X представляет собой связь, n представляет собой целое число от 1 до 3 и R⁶ представляет собой гетероарилC₁-C₆алкилокси или гетероарилC₁-C₆алкиламинил.

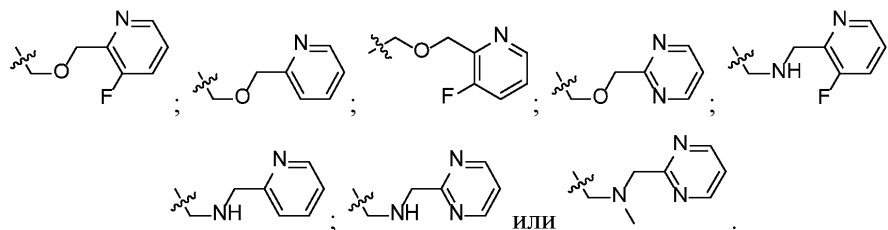
49. Соединение по п.48, где n равняется 1.

50. Соединение по любому из пп.48 или 49, где R⁶ представляет собой пиридинилалкилокси, пиридинилалкиламинил, пиримидинилалкилокси или пиримидинилалкиламинил.

51. Соединение по любому из пп.48-50, где

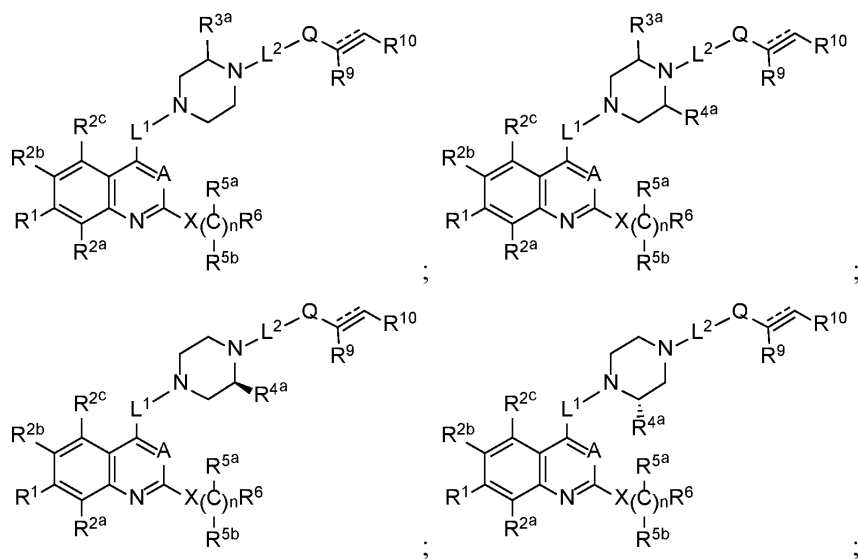


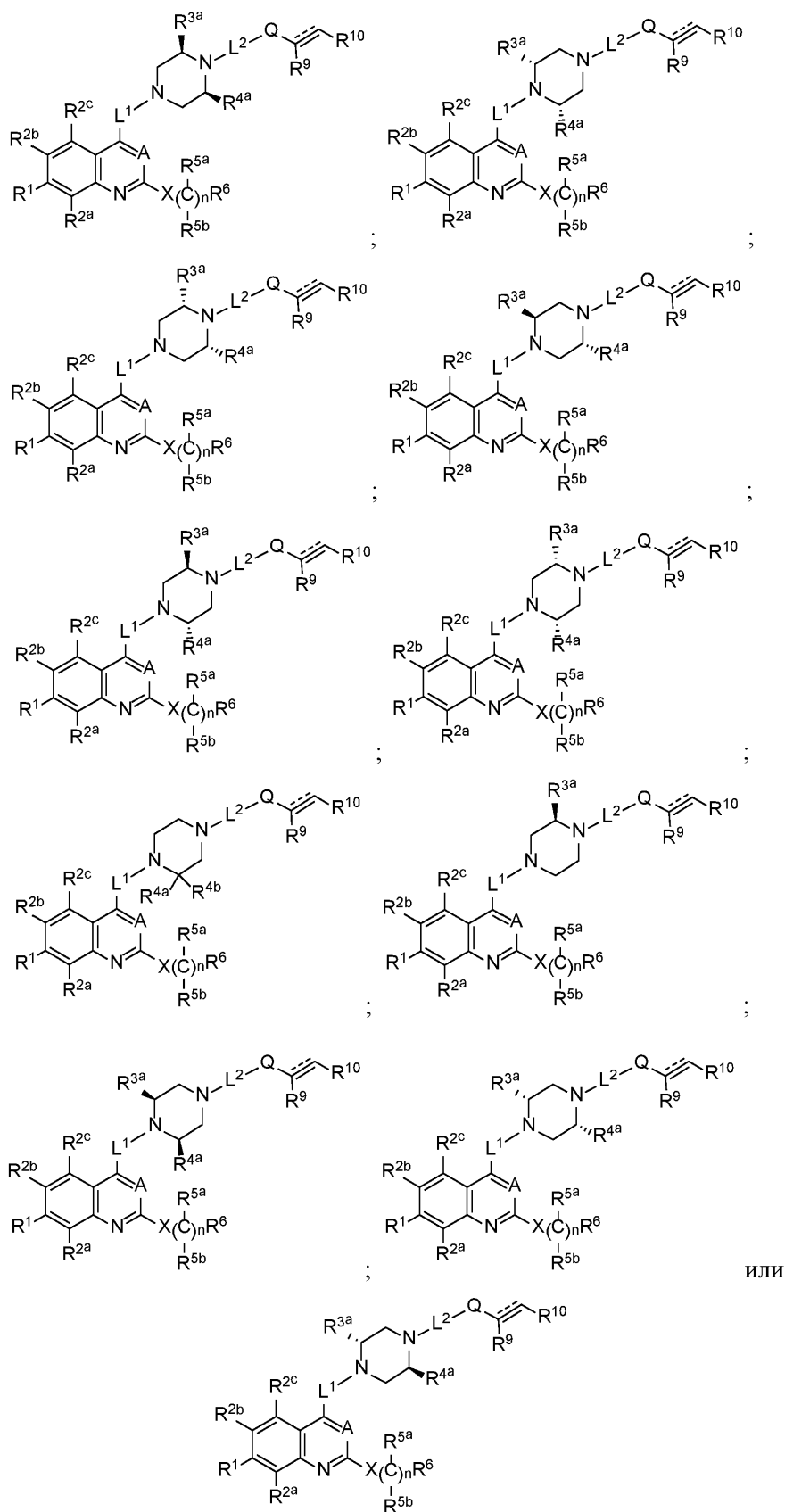
характеризуется одной из следующих структур:



52. Соединение по любому из пп.1-47, где по меньшей мере два из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} не представляют собой H.

53. Соединение по любому из пп.1-48, где соединение характеризуется одной из следующих структур:





где R^{3a} и R^{4a} независимо представляют собой -OH, -NH₂, -CO₂H, галоген, циано, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆галогеналкокси, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆алкоксиC₁-C₆алкил, C₁-C₆аминилалкил, C₁-C₆алкиламинилC₁-C₆алкил, C₁-C₆цианоалкил, C₁-C₆карбоксиалкил, C₁-C₆аминилкарбонилC₁-C₆алкил или C₁-C₆аминилкарбонил.

54. Соединение по любому из пп.1-53, где один из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} или R^{4b} представляет собой

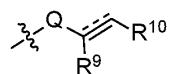
C₁-C₆алкил.

55. Соединение по любому из пп.1-54, где два из R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} представляют собой C_1 - C_6 алкил.

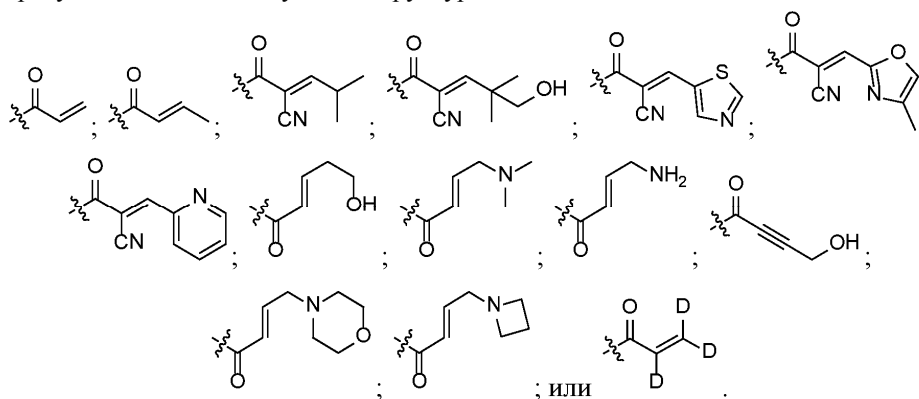
56. Соединение по п.54 или 55, где C_1 - C_6 алкил представляет собой метил.

57. Соединение по любому из пп.1-56, где каждый из R^9 и R^{10} представляет собой Н.

58. Соединение по любому из пп.1-57, где



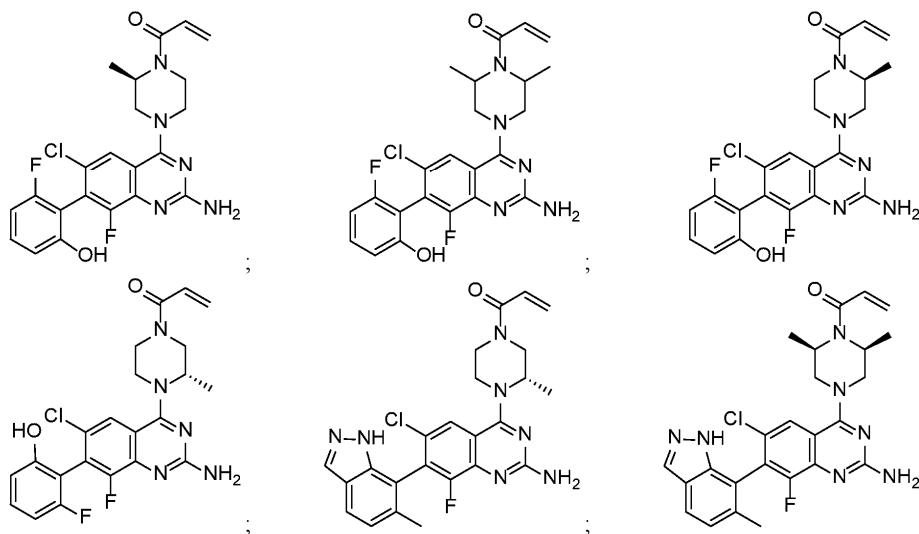
характеризуется одной из следующих структур:

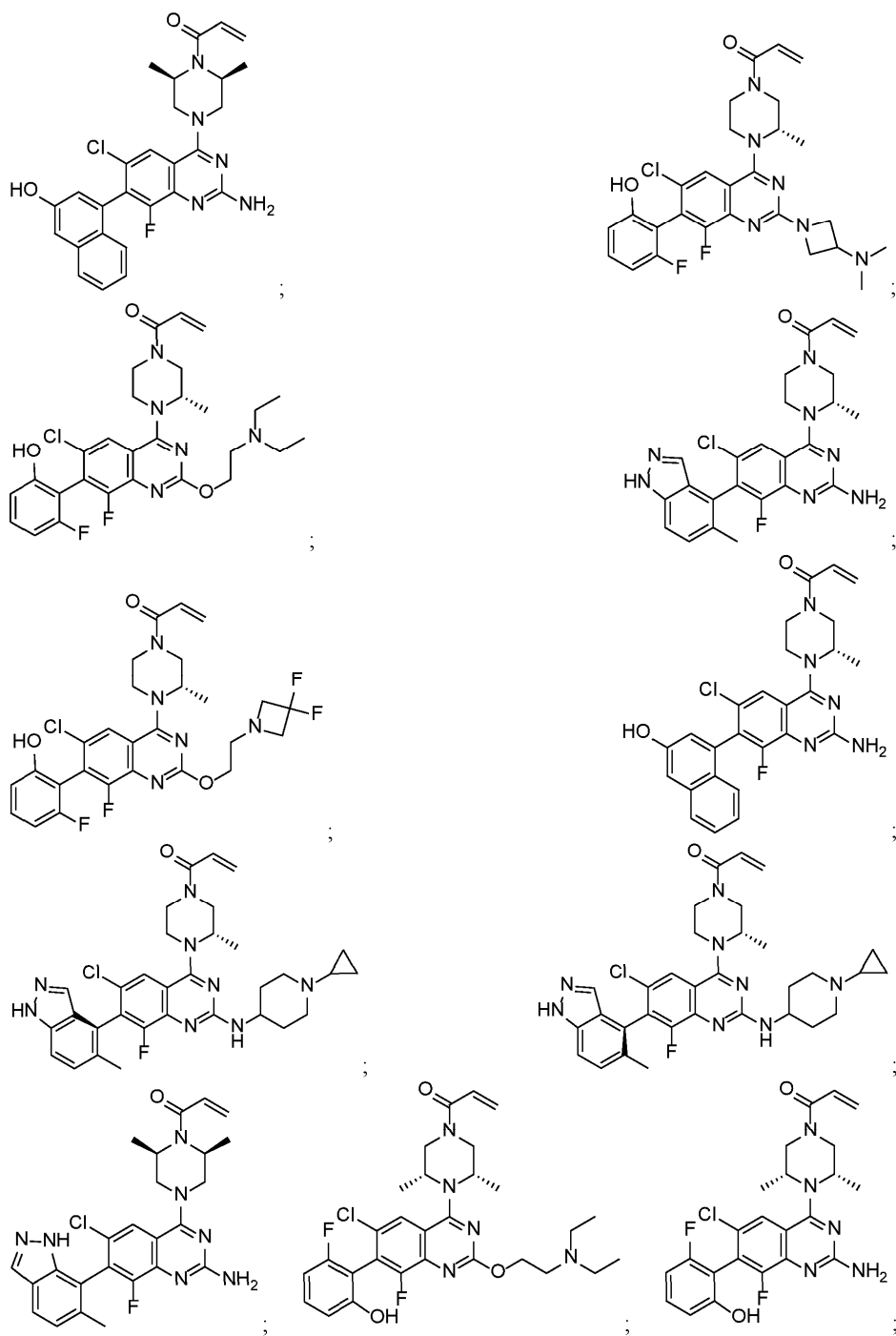


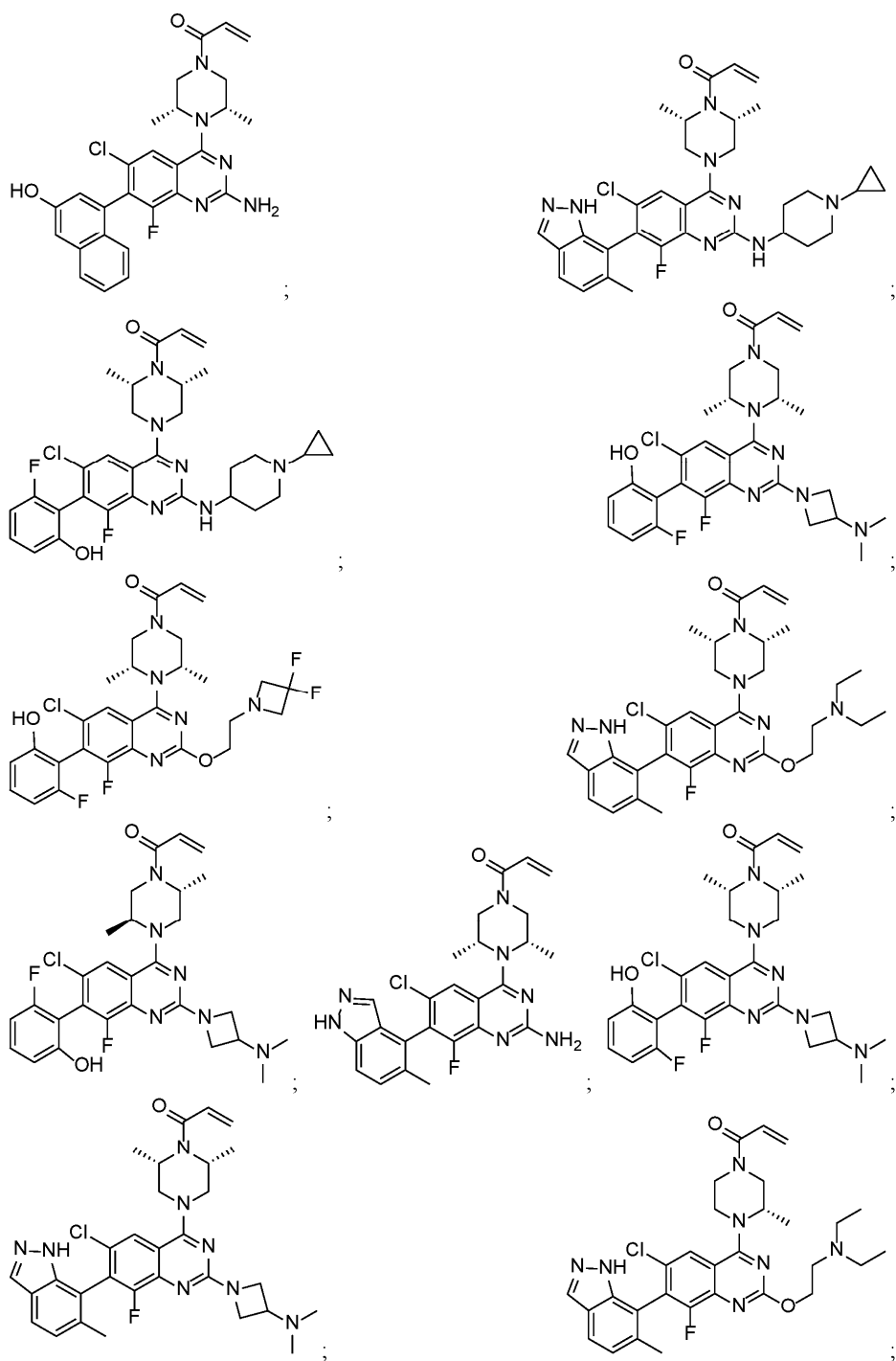
59. Соединение по любому из пп.1-58, где А представляет собой N.

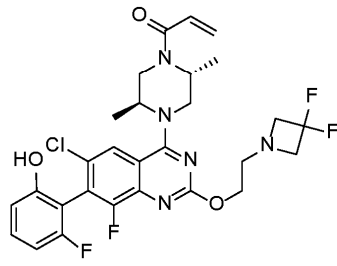
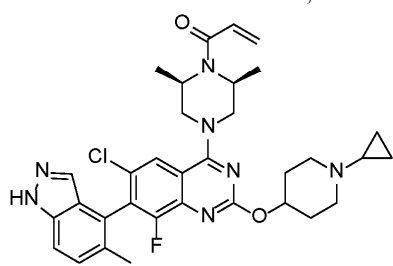
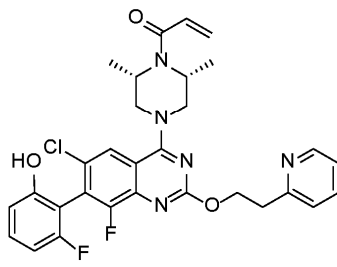
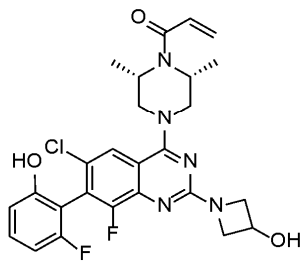
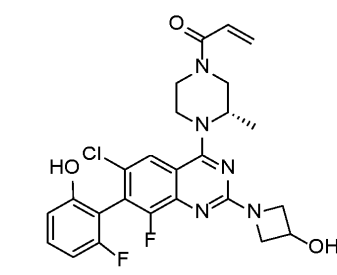
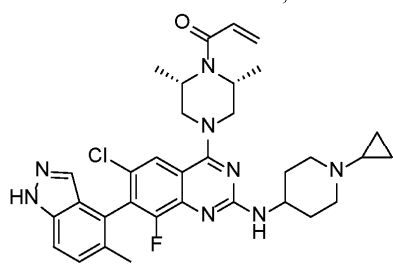
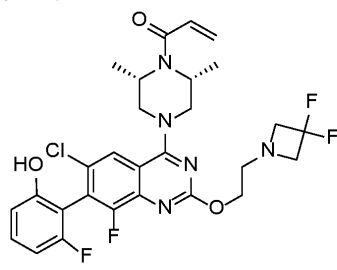
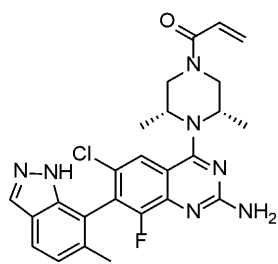
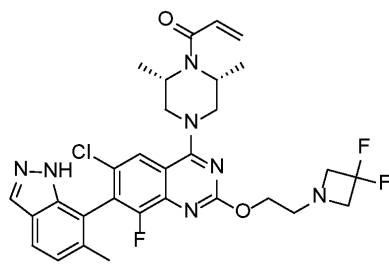
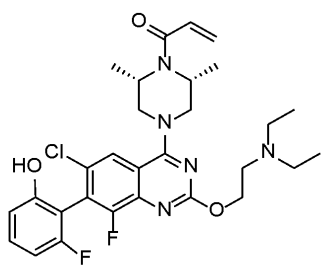
60. Соединение по любому из пп.1-58, где А представляет собой C-CN.

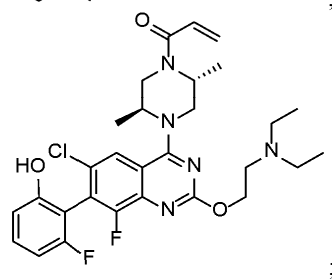
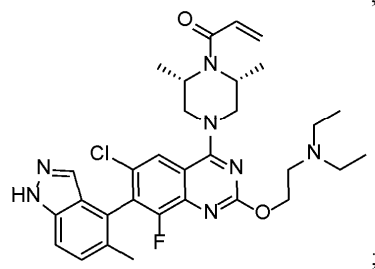
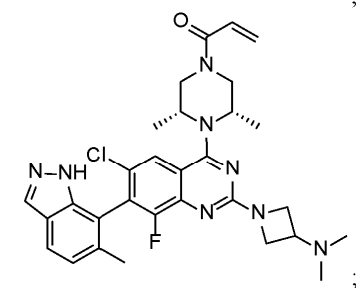
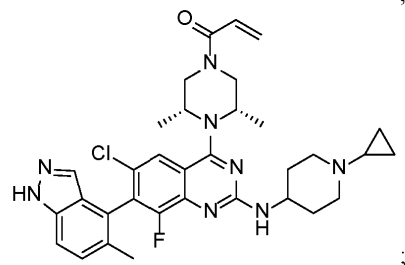
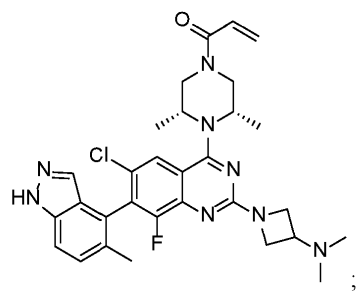
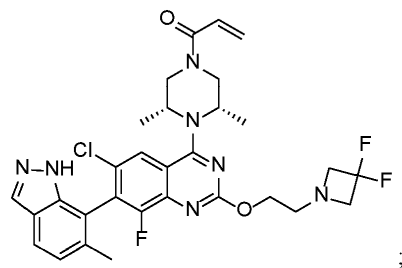
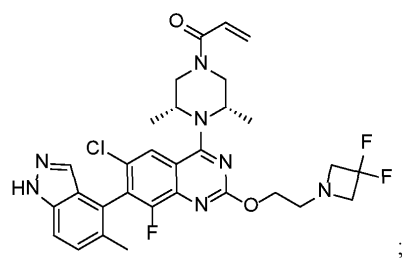
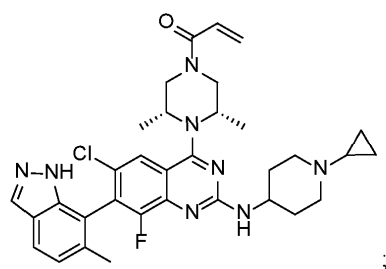
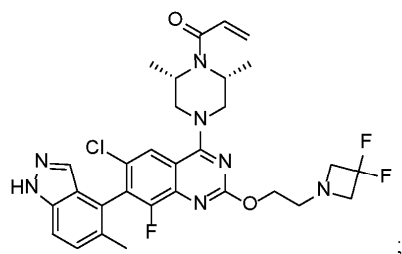
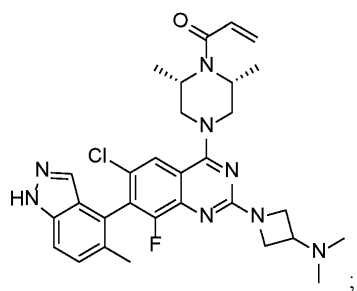
61. Соединение по п.1, где соединение имеет одну из следующих структур:

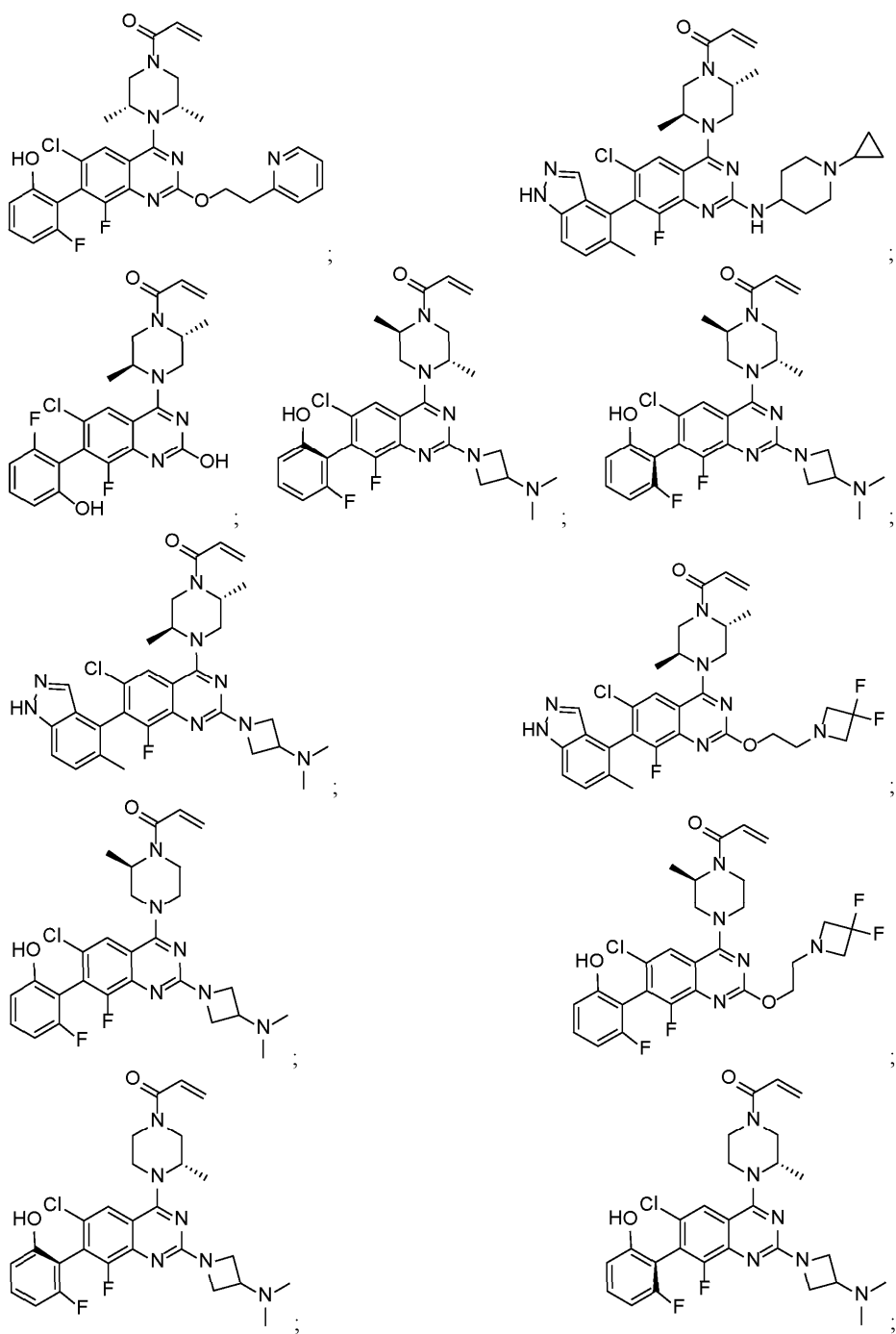


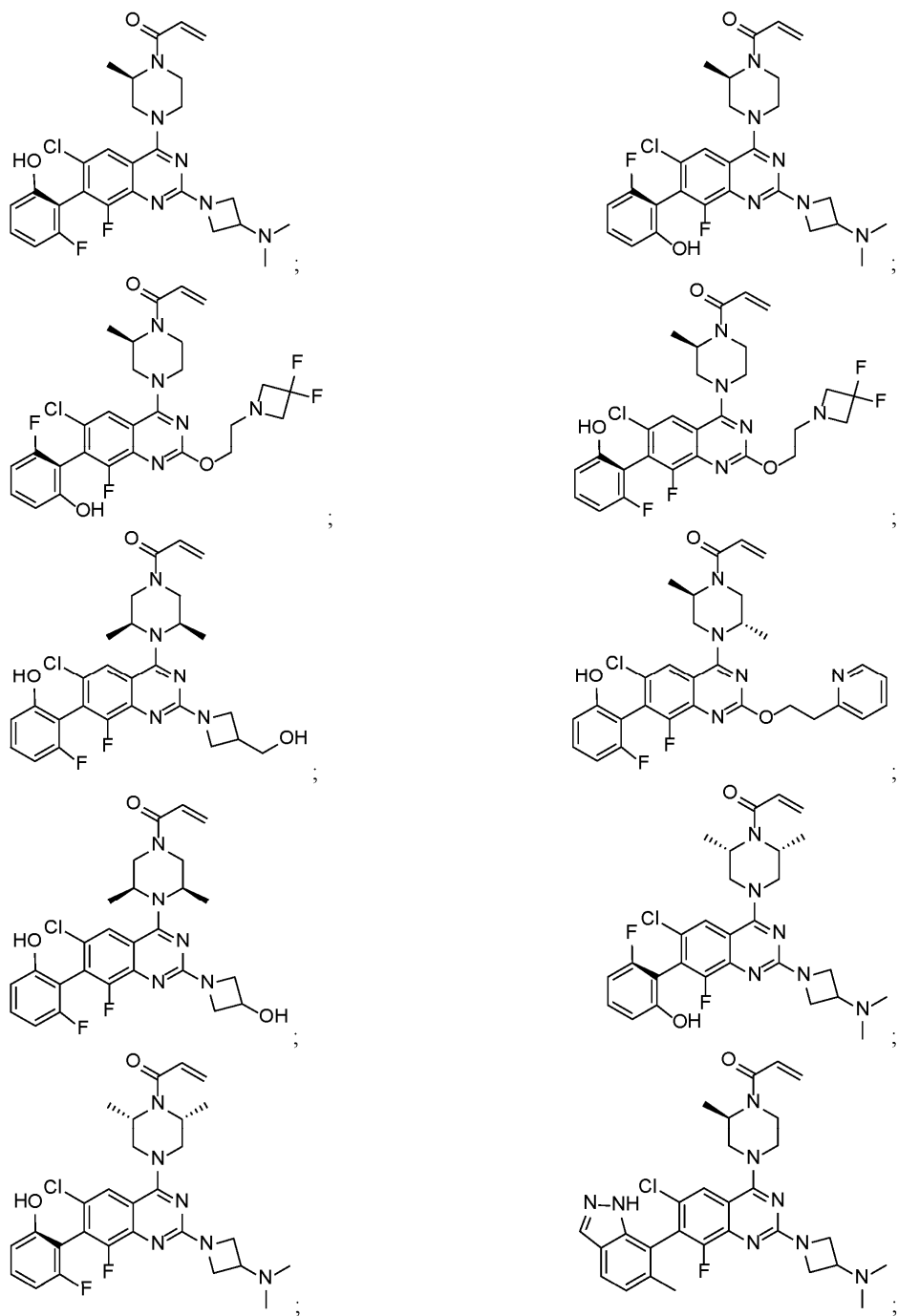


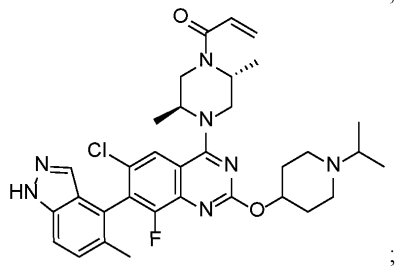
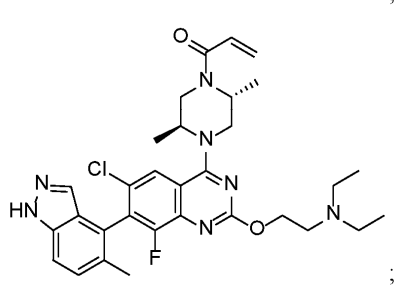
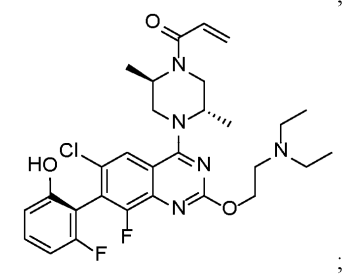
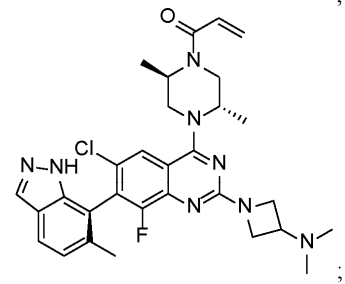
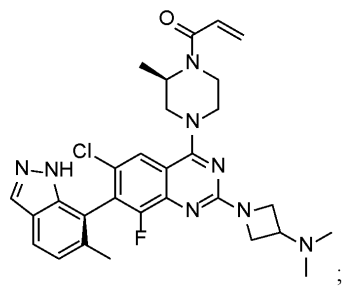
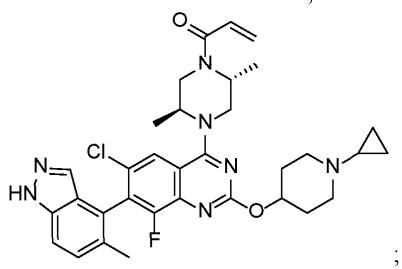
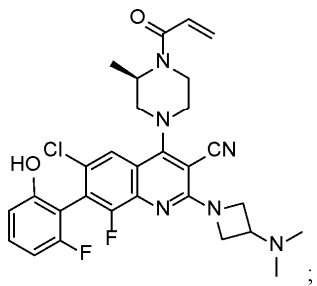
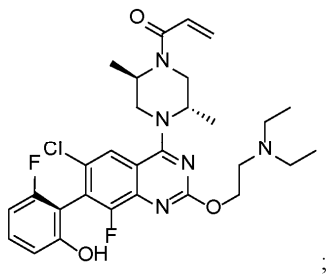
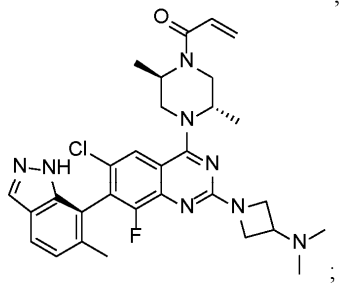
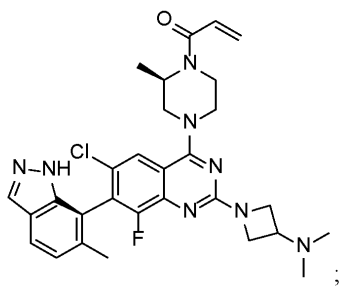


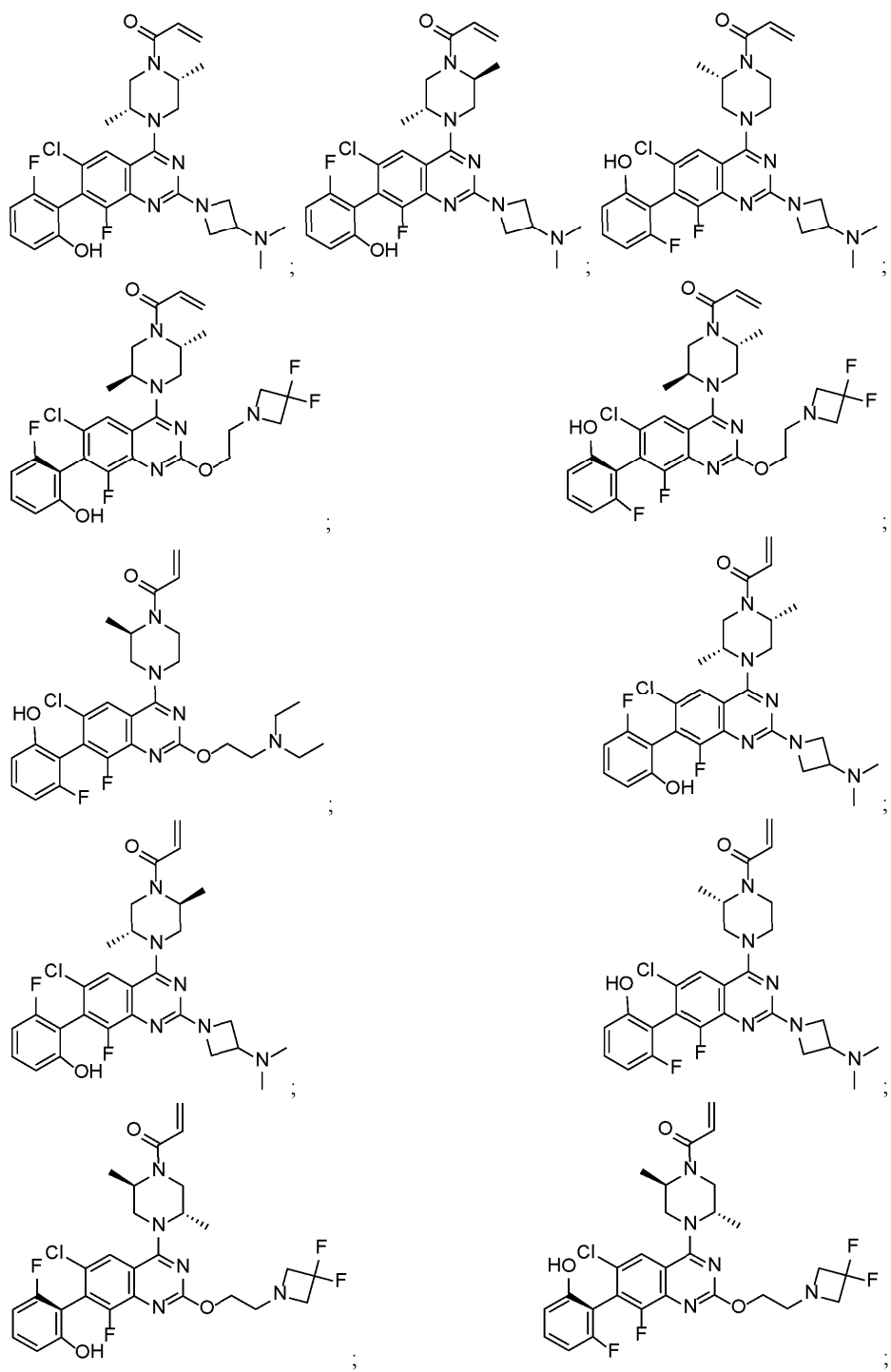


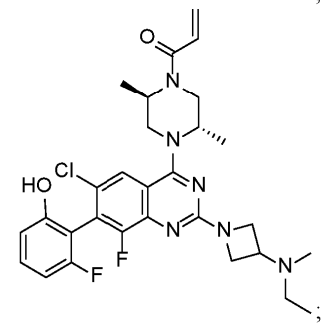
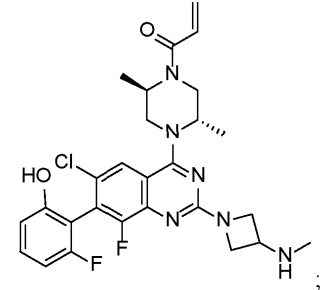
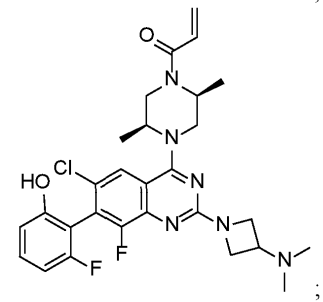
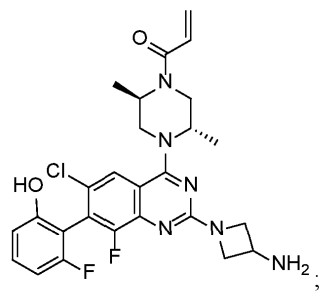
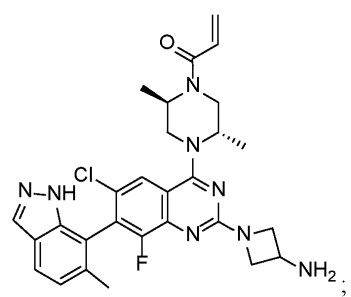
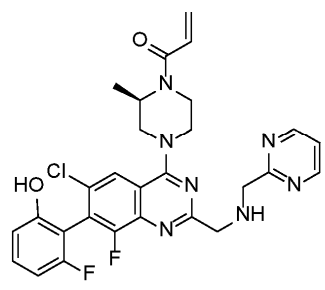
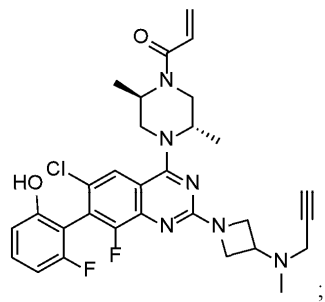
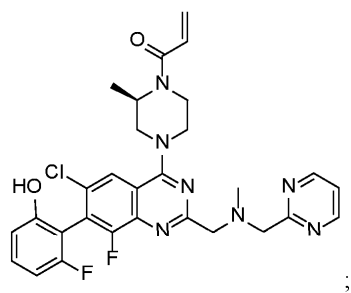


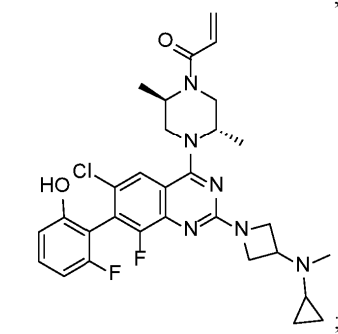
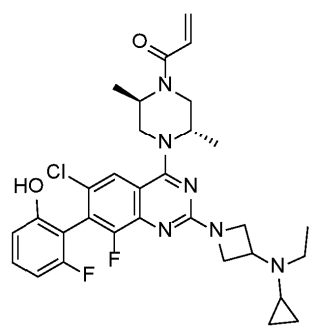
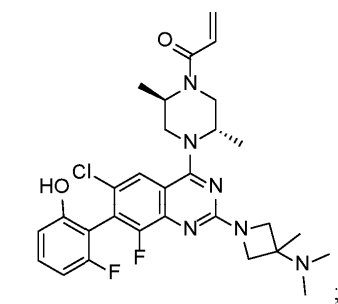
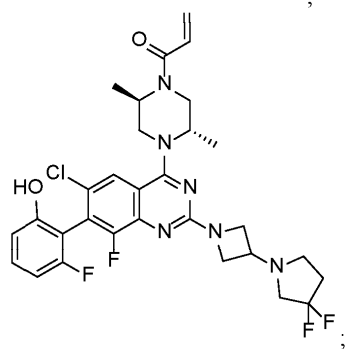
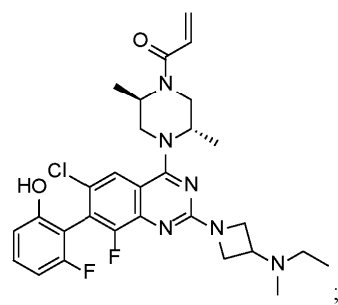
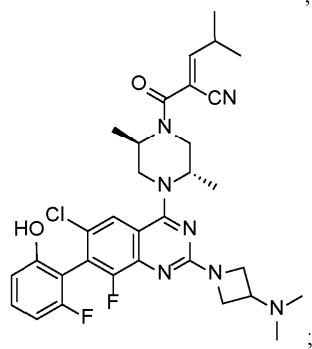
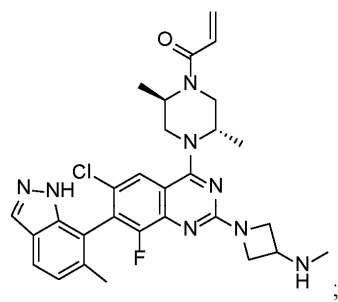
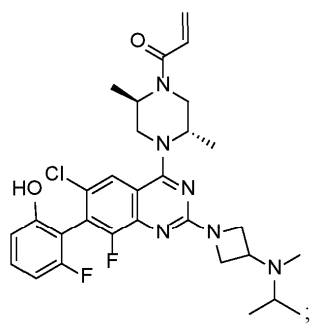


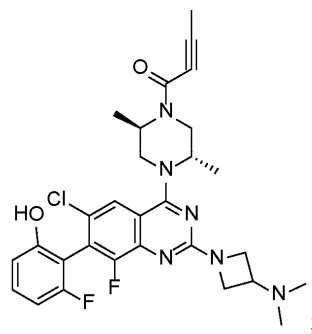
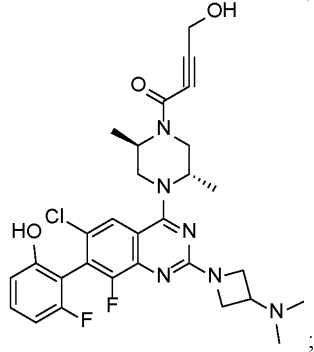
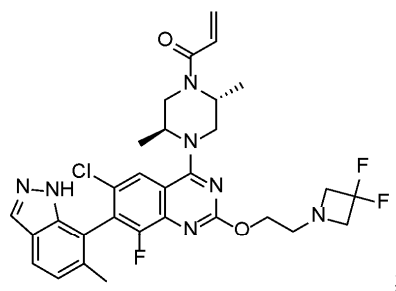
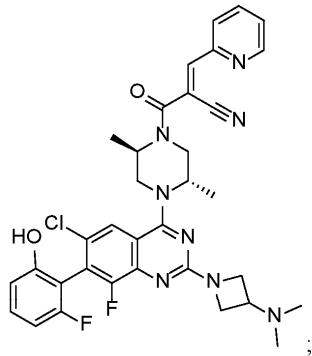
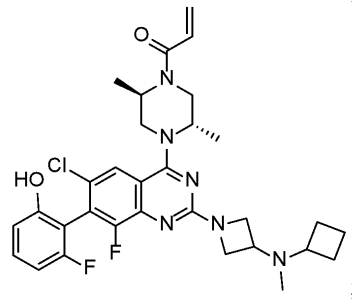
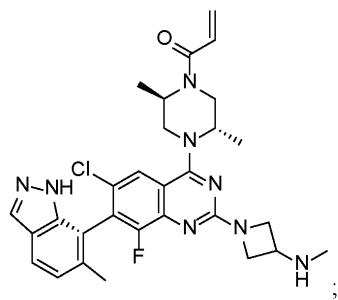
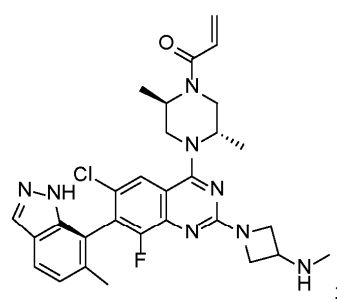
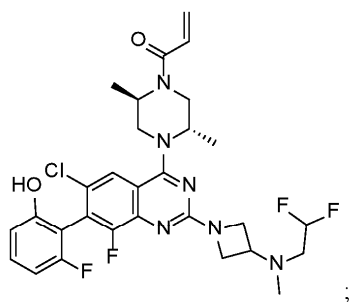


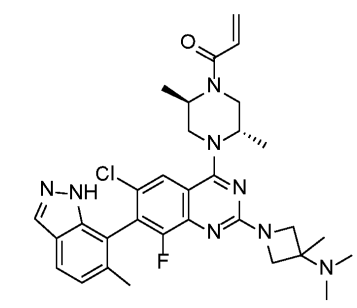
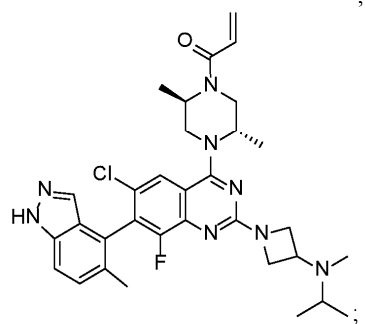
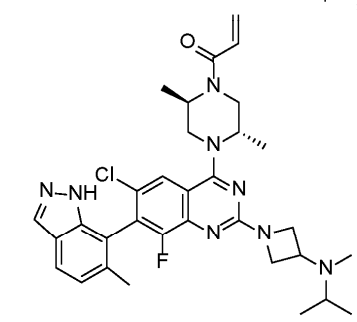
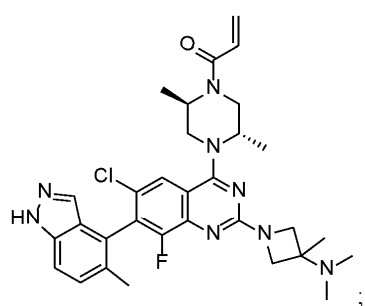
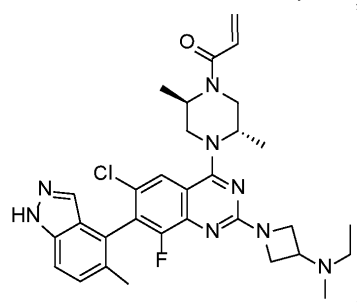
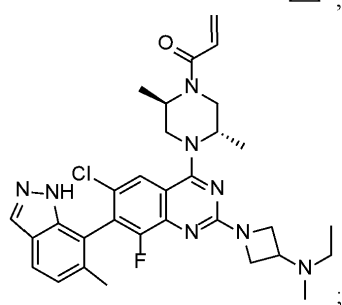
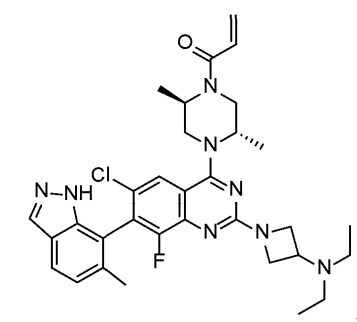
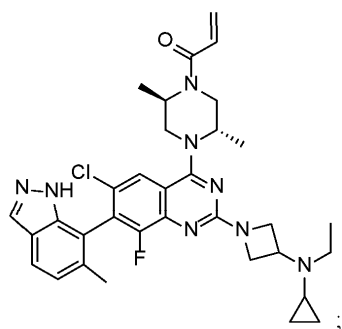


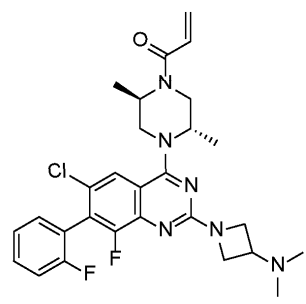
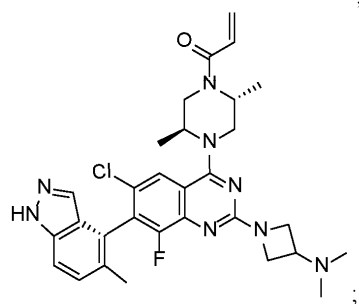
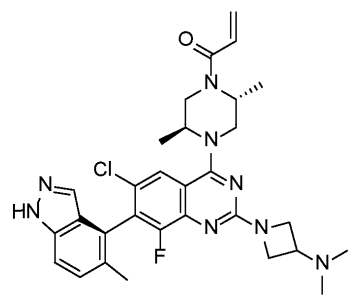
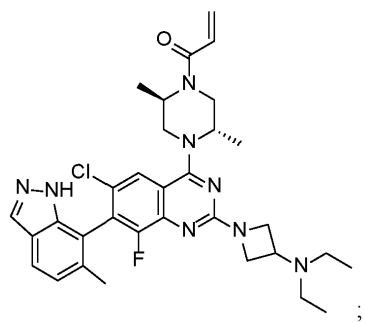
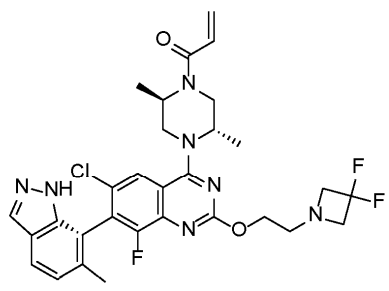
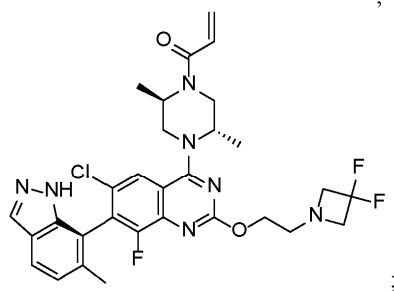
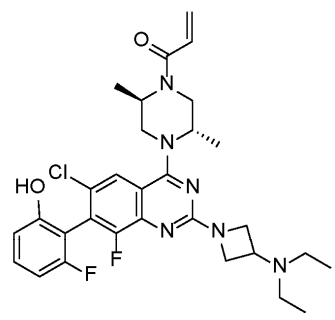
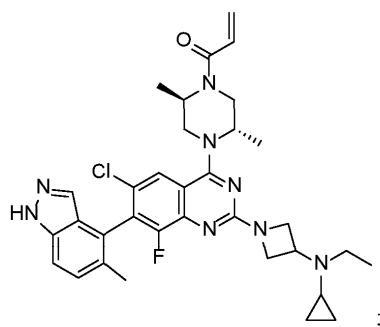


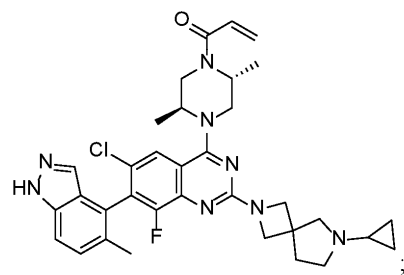
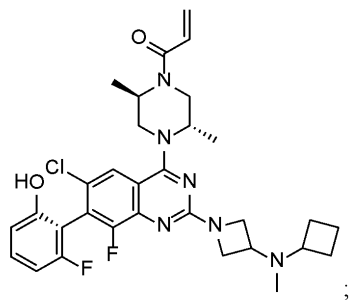
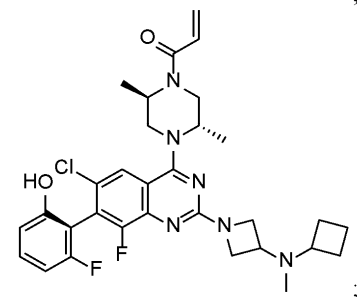
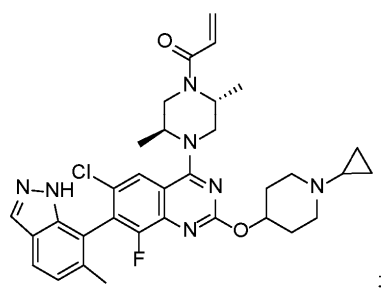
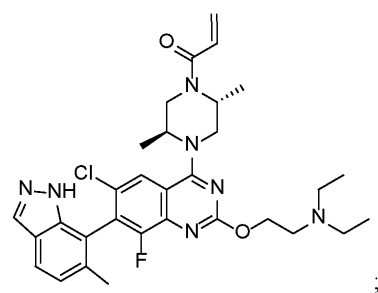
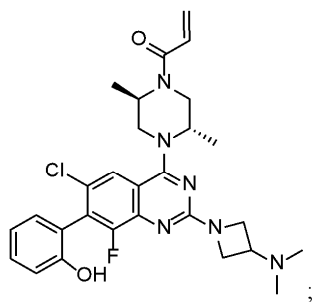
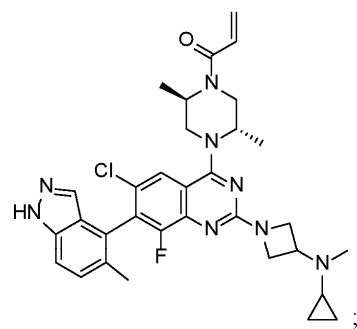
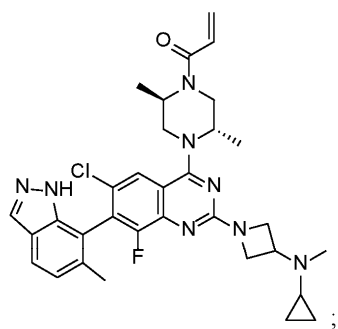


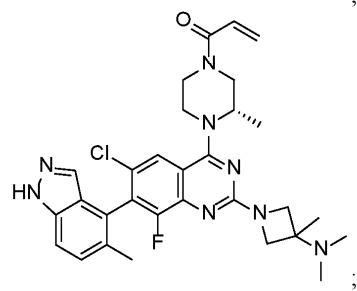
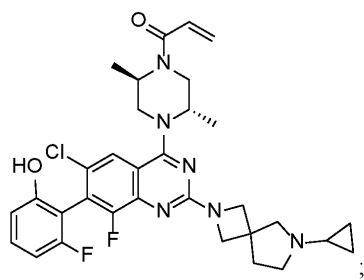
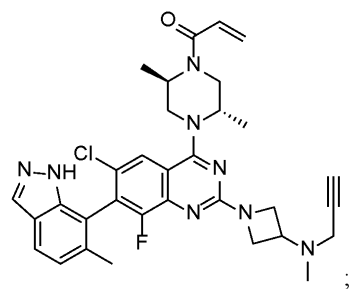
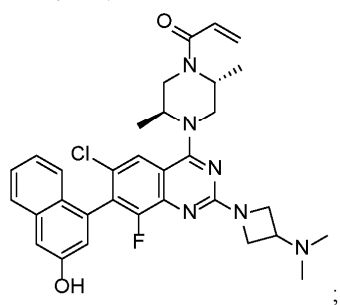
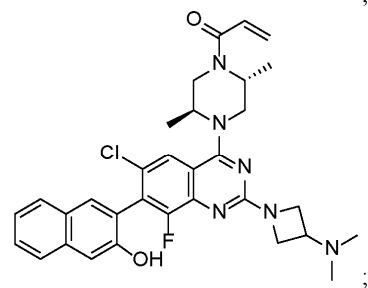
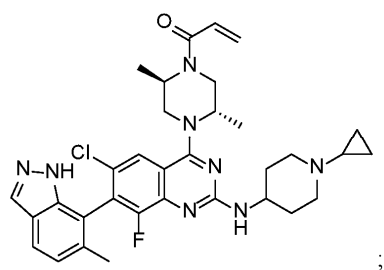
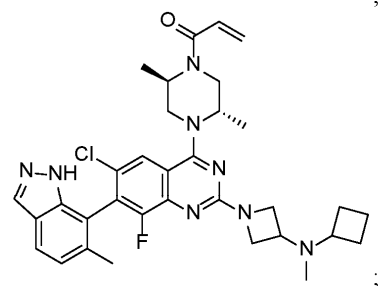
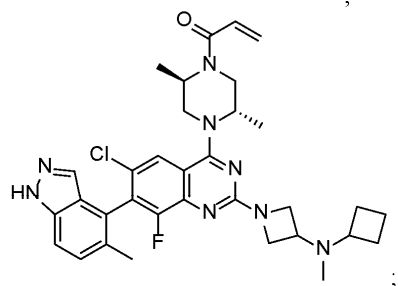
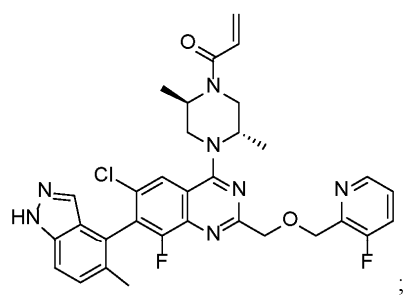
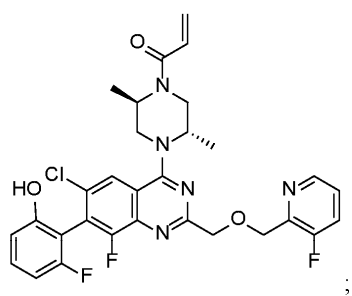


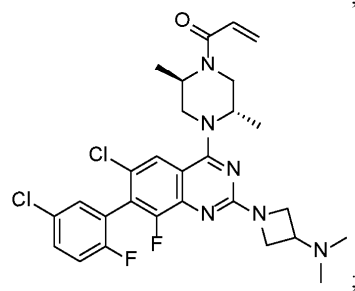
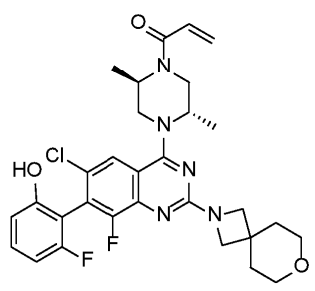
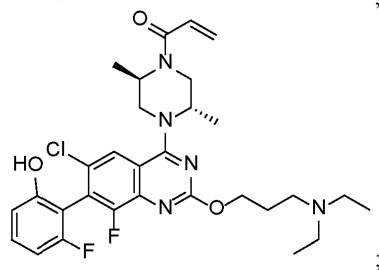
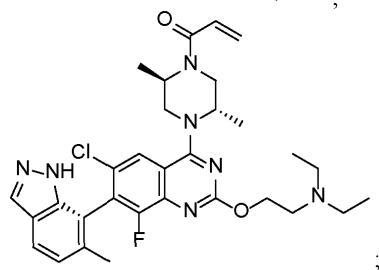
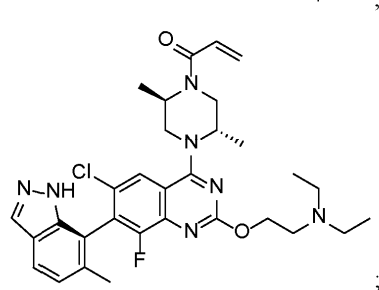
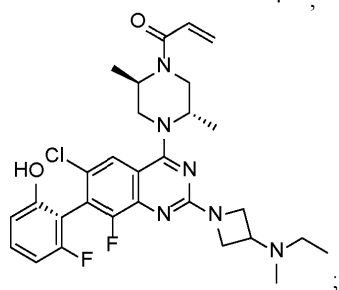
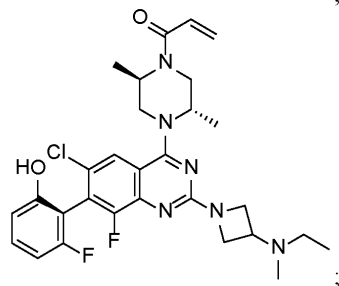
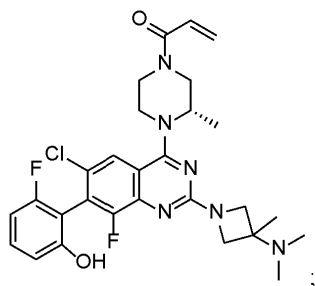
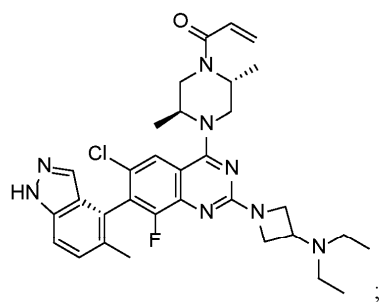
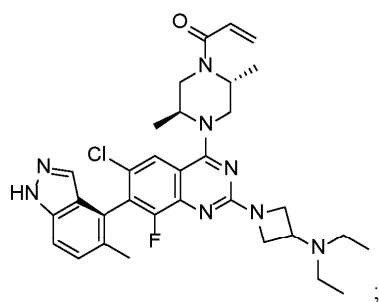


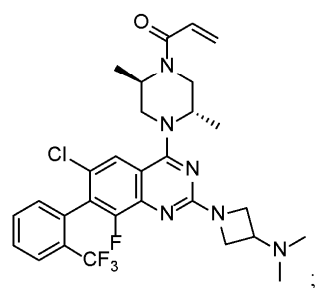
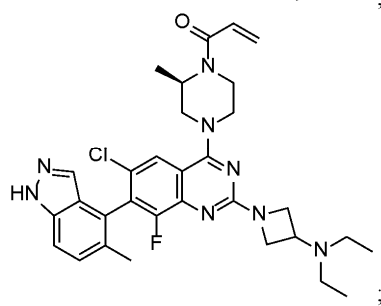
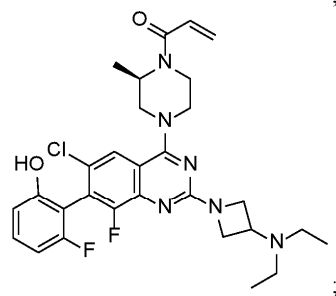
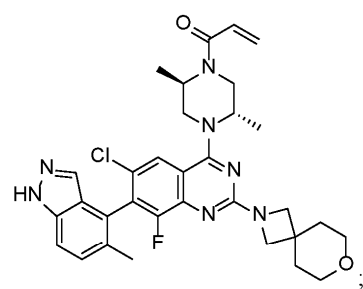
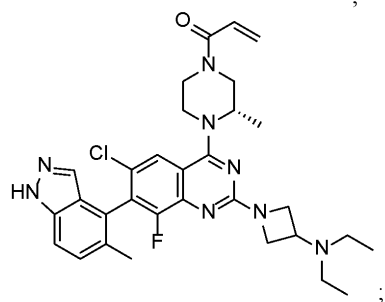
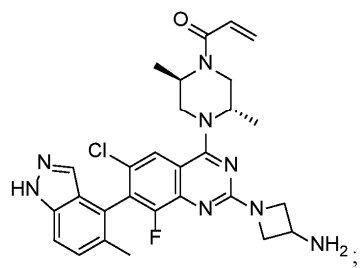
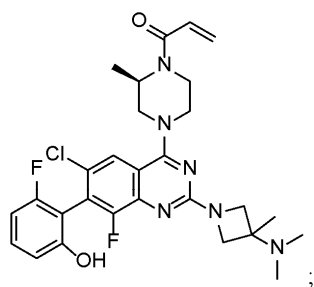
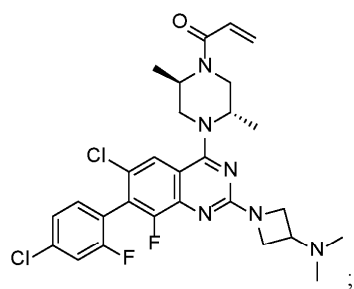


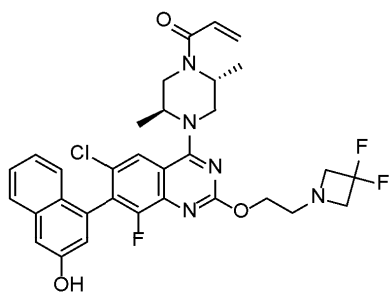




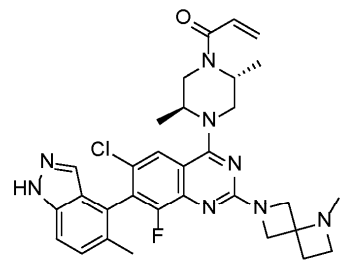




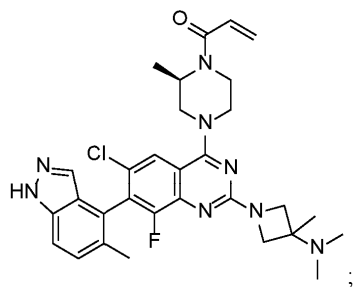




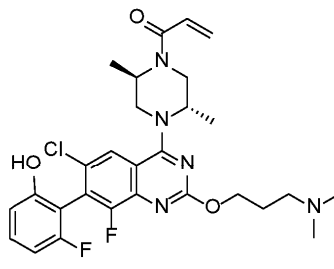
;



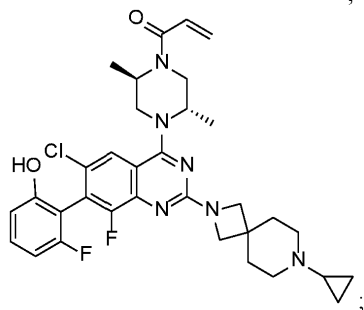
;



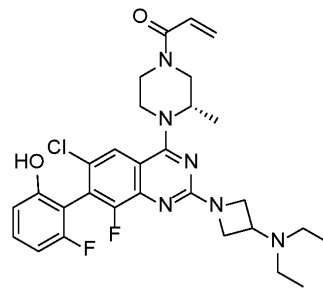
;



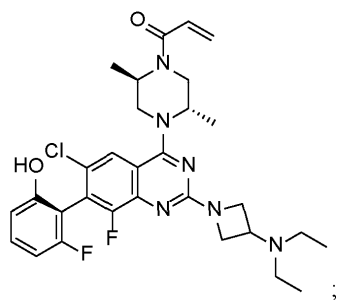
;



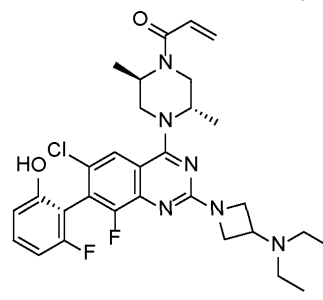
;



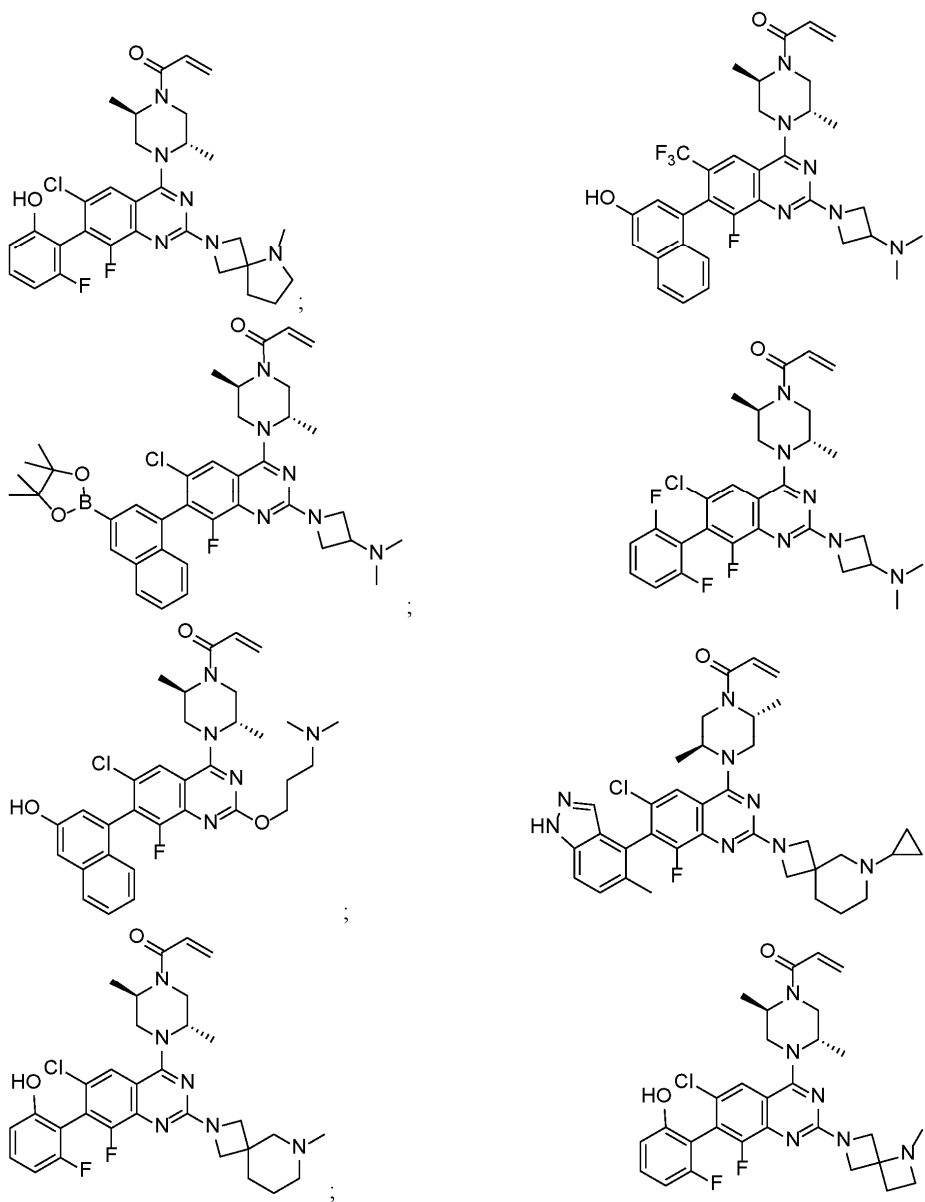
;

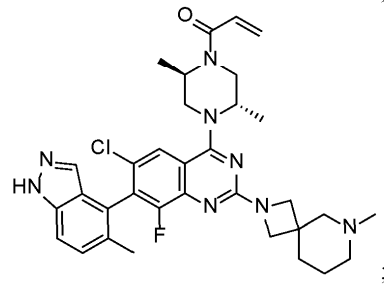
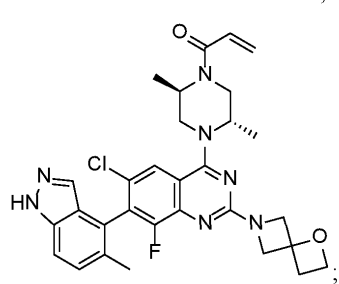
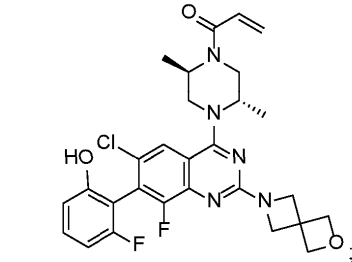
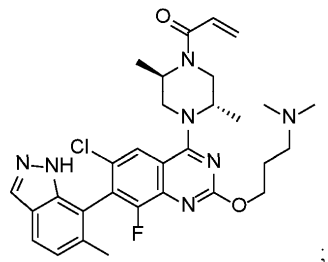
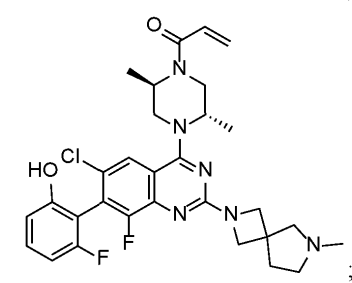
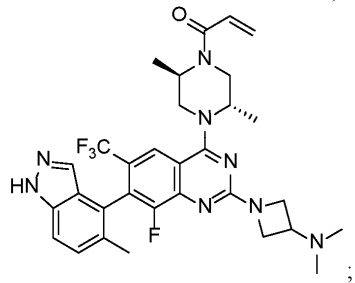
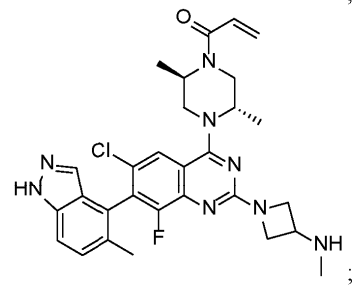
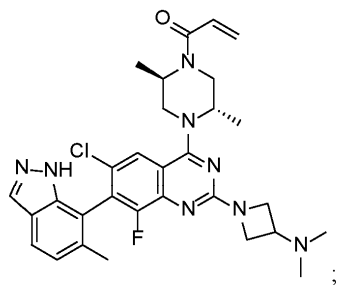
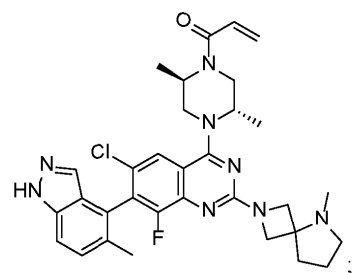
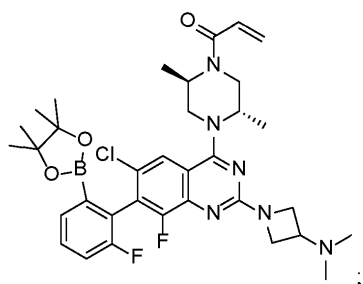


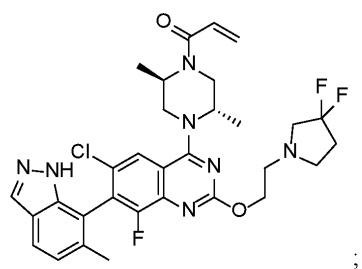
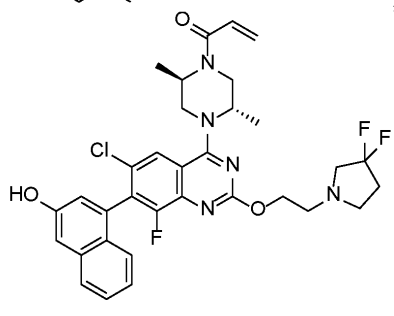
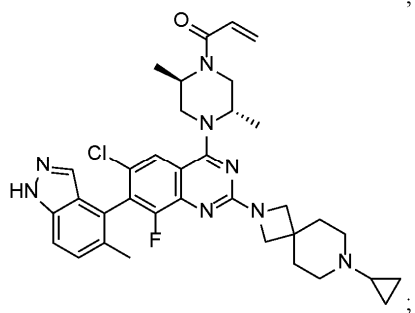
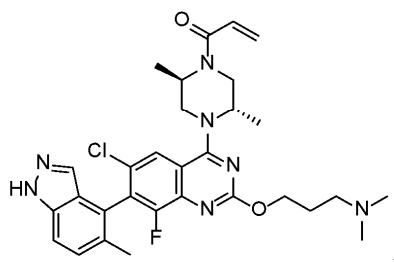
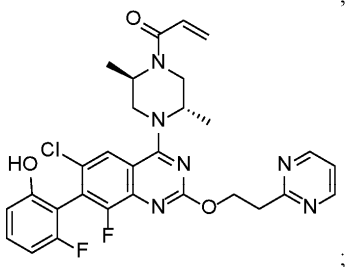
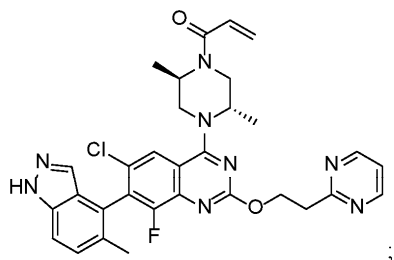
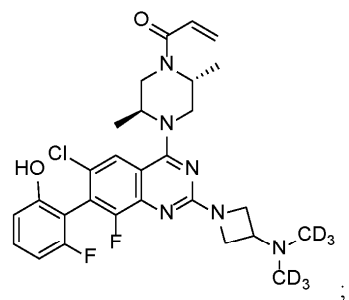
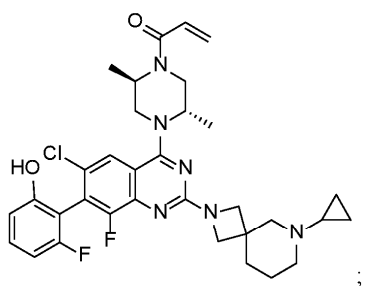
;

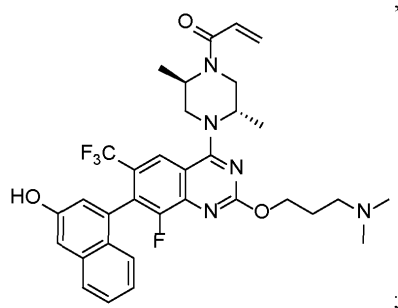
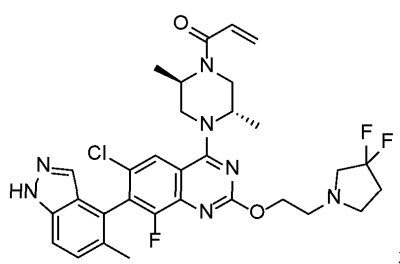
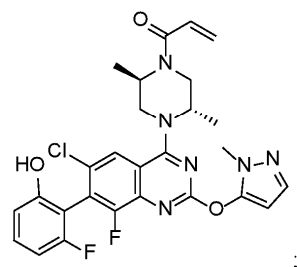
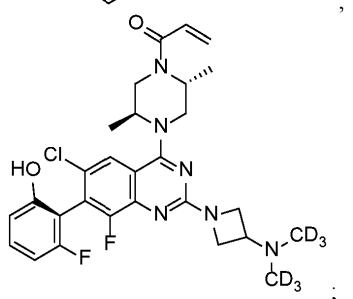
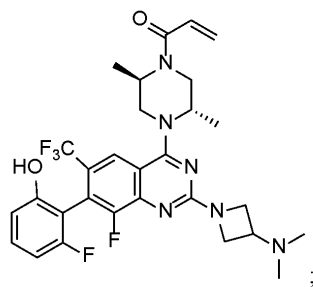
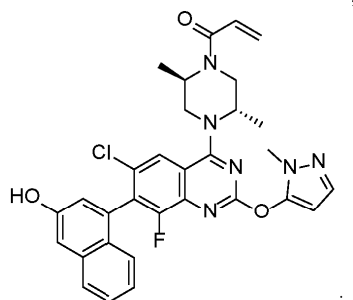
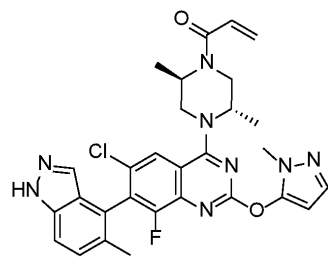
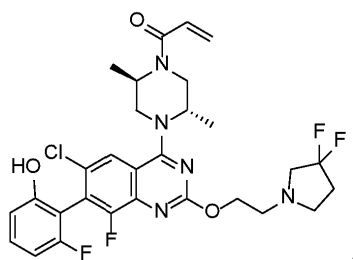


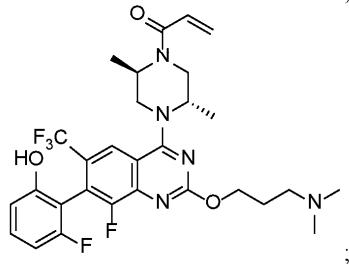
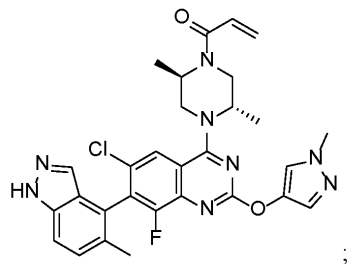
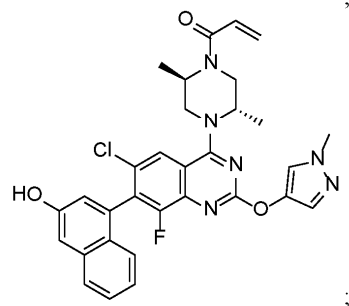
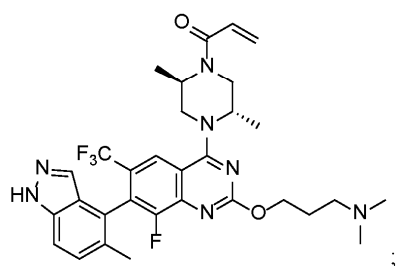
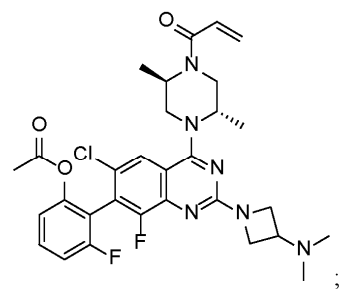
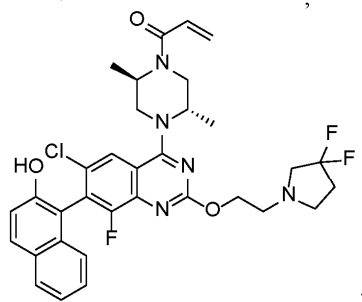
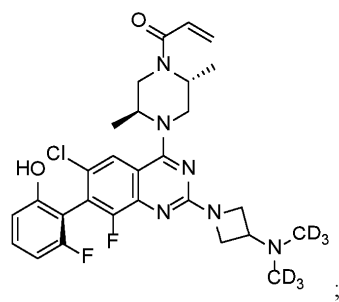
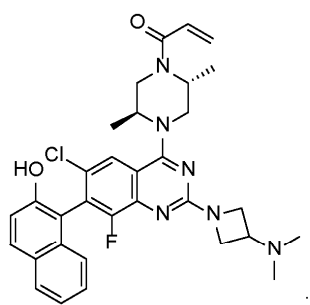
;

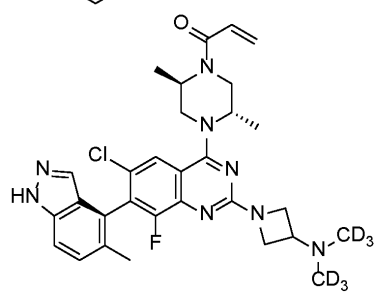
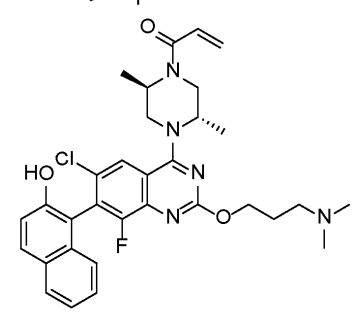
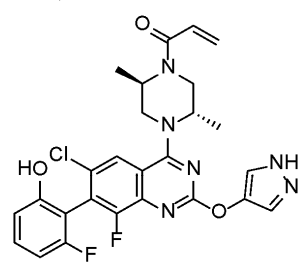
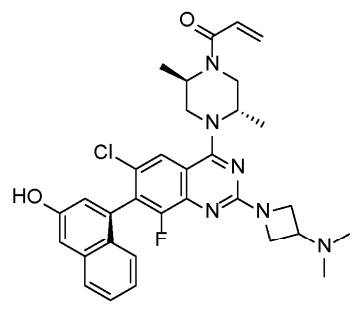
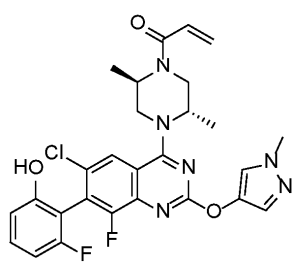
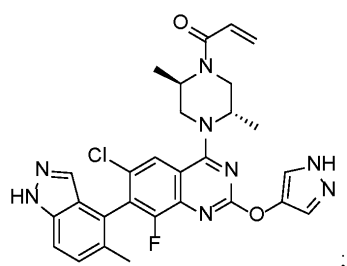
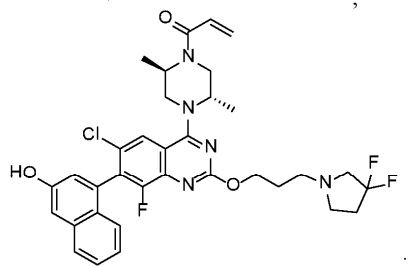
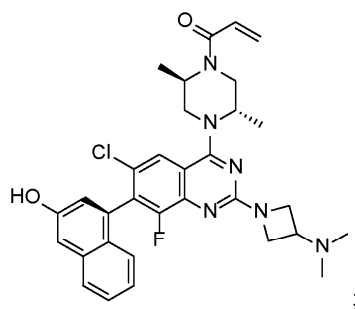


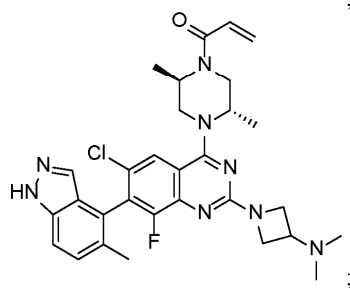
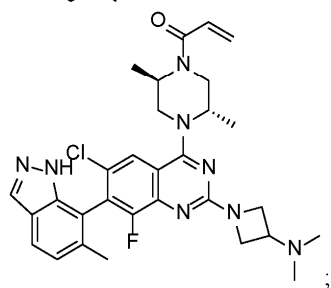
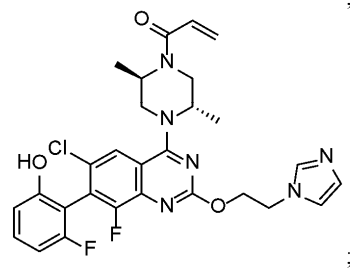
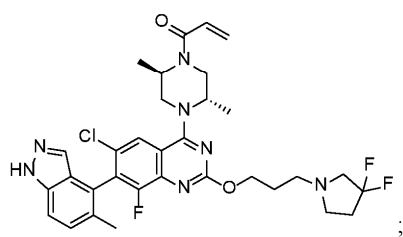
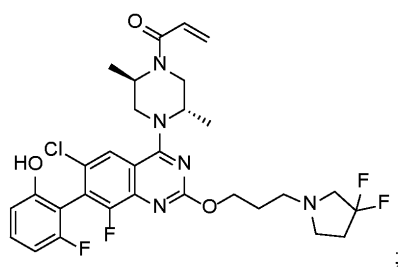
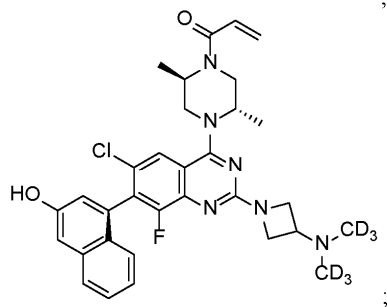
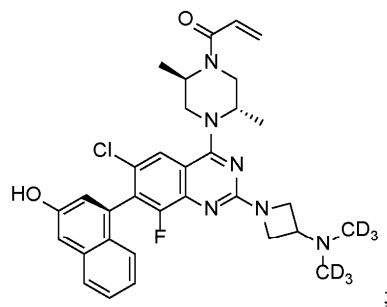
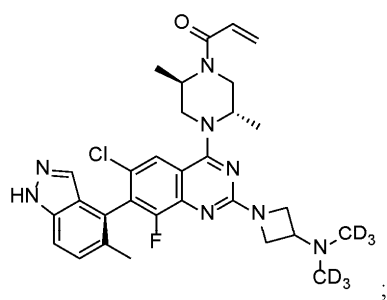


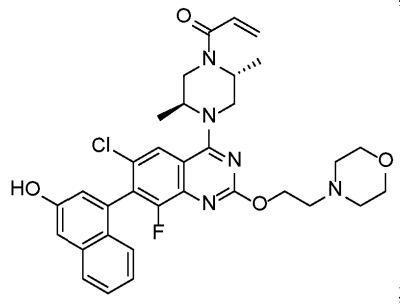
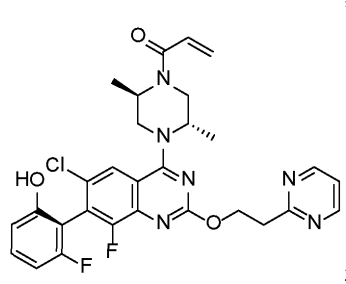
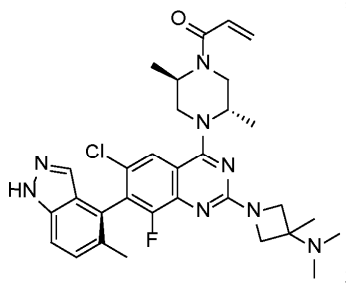
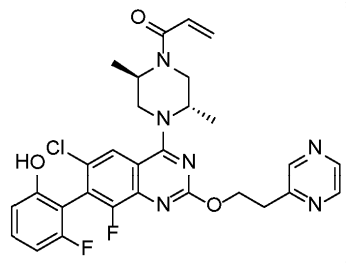
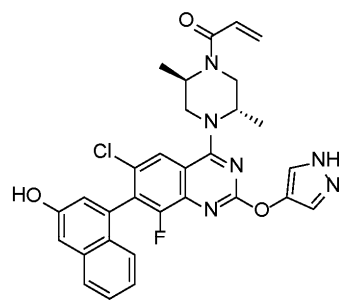
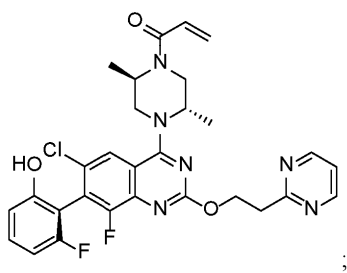
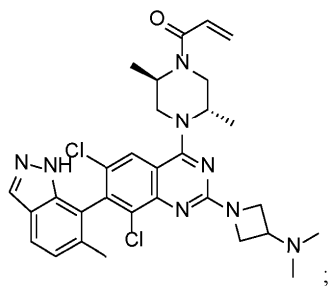
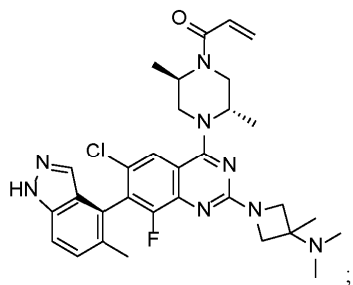
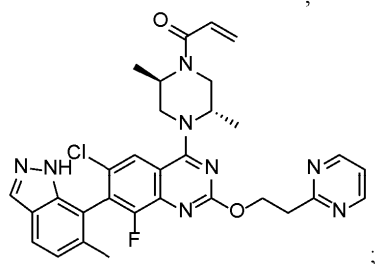
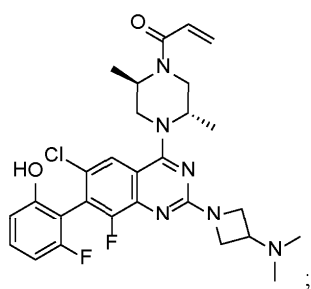


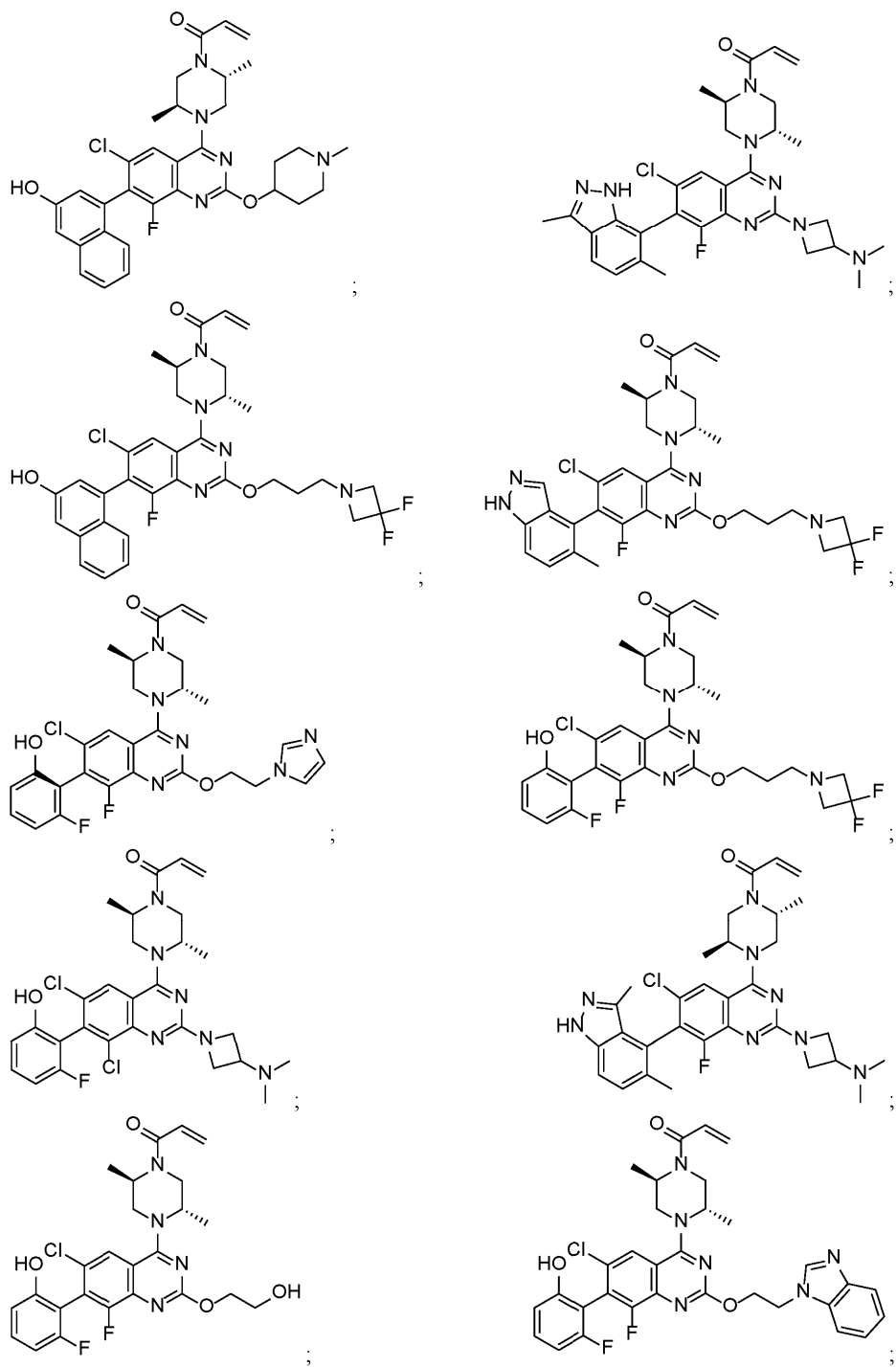


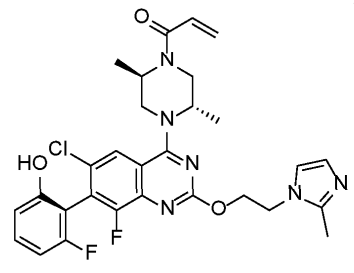
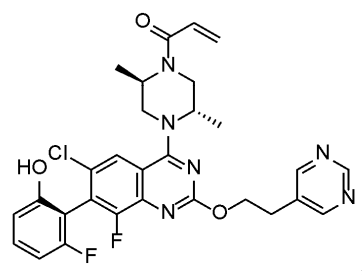
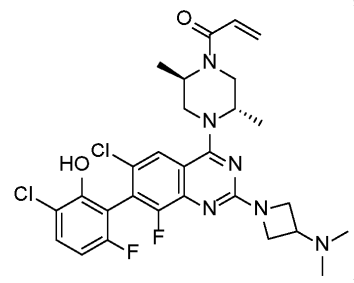
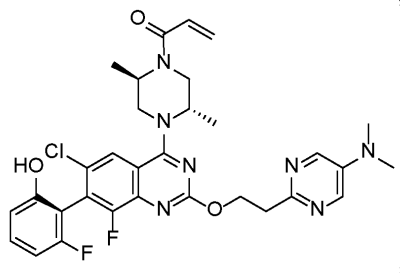
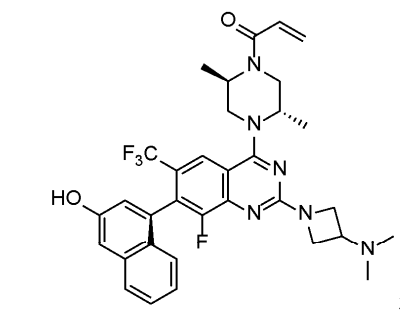
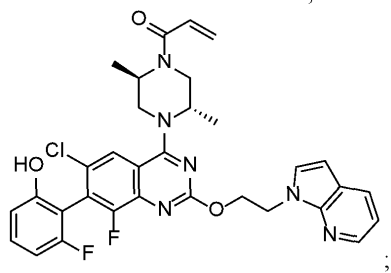
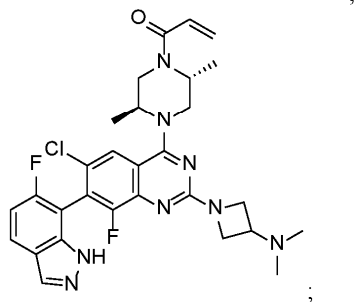
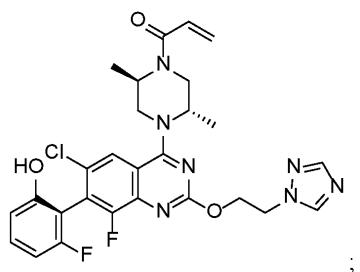
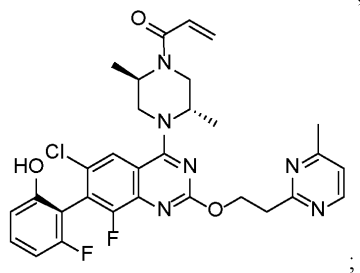
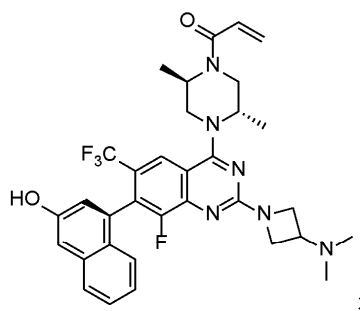


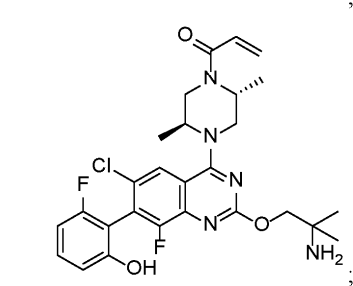
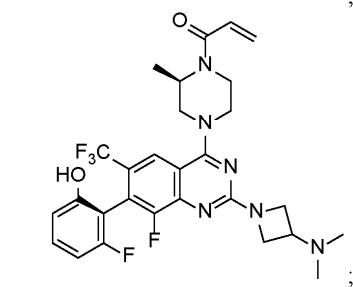
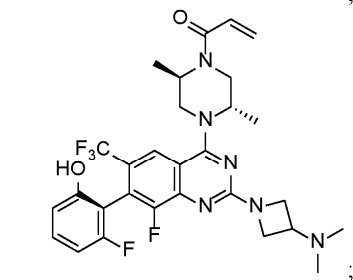
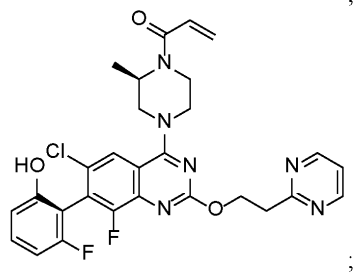
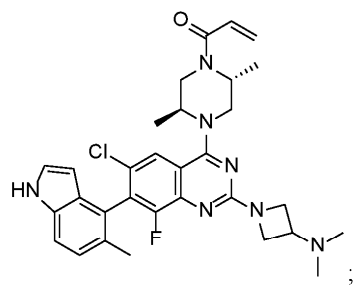
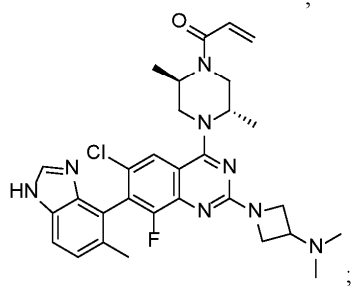
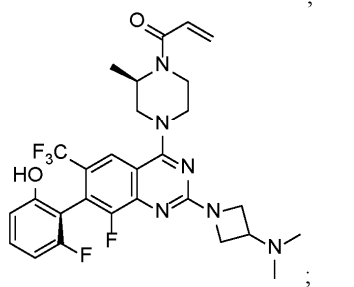
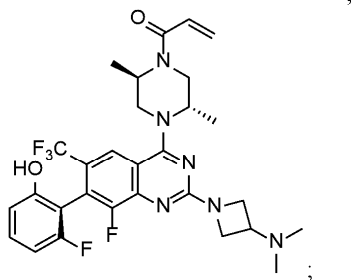
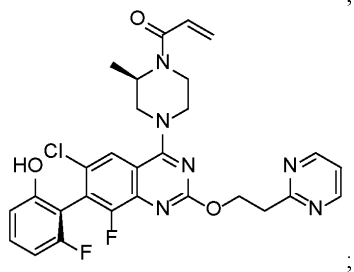
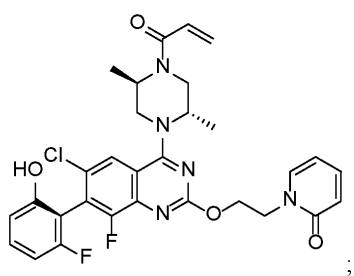


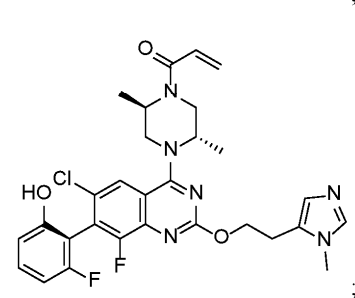
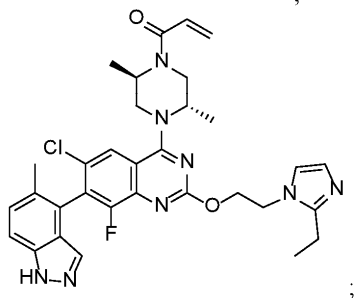
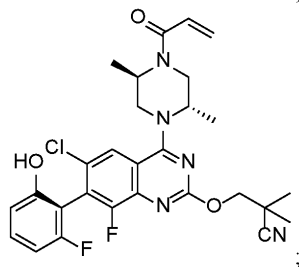
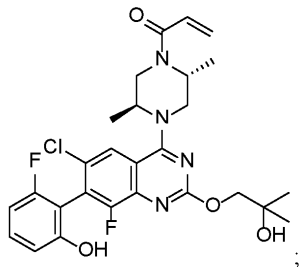
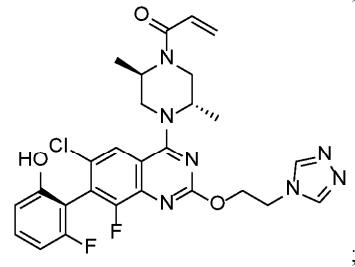
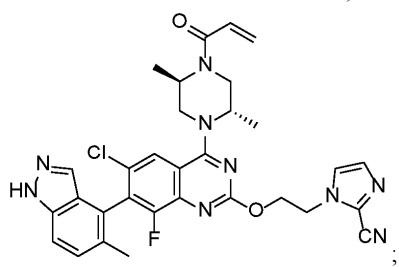
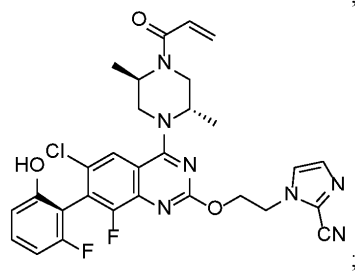
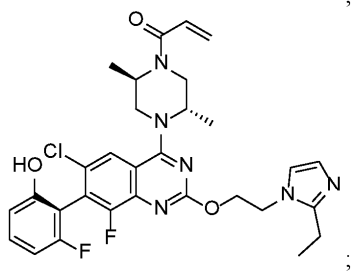
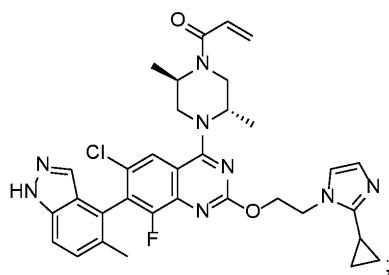
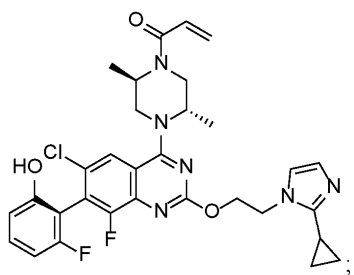


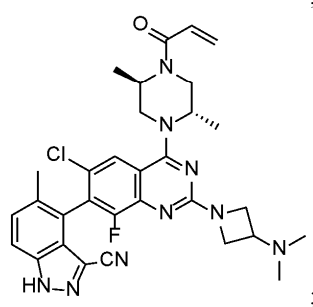
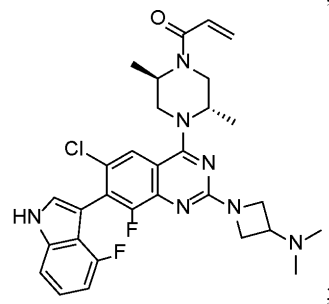
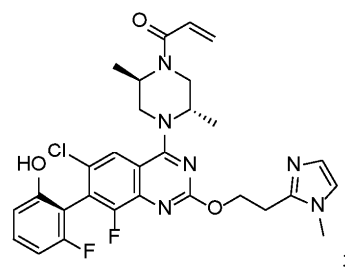
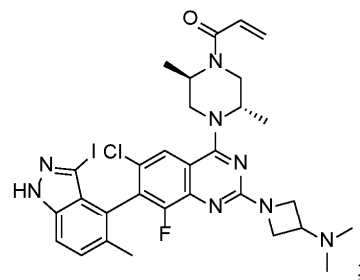
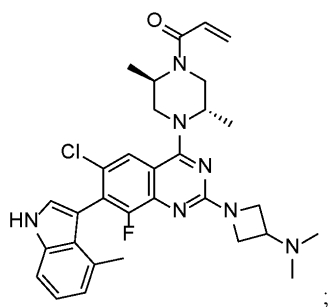
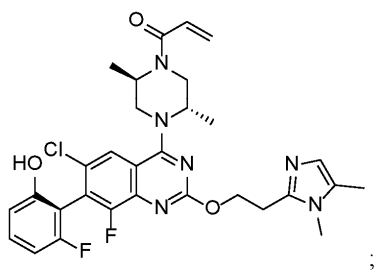
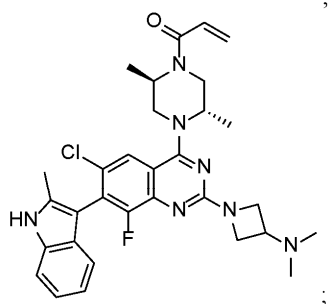
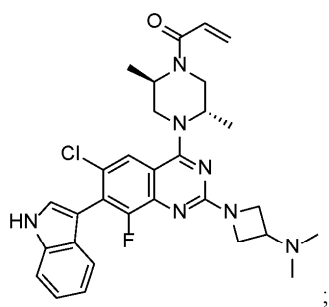


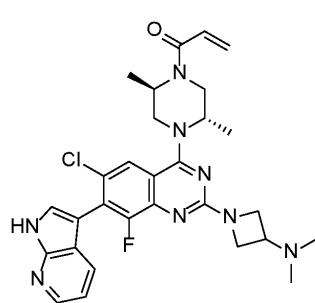
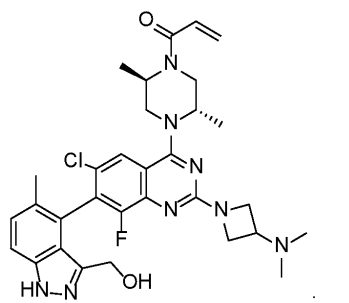
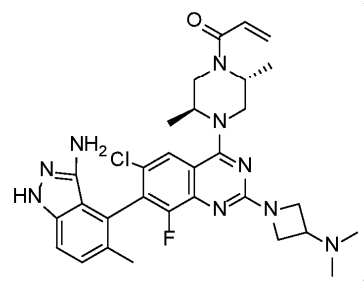
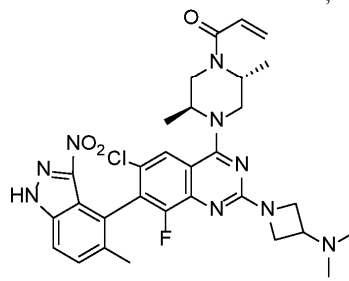
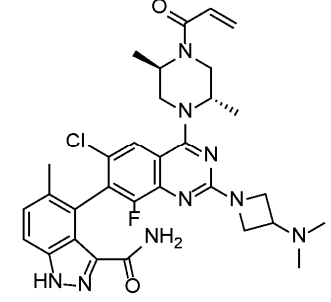
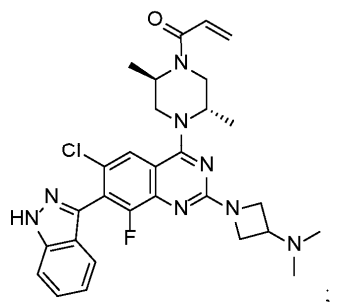
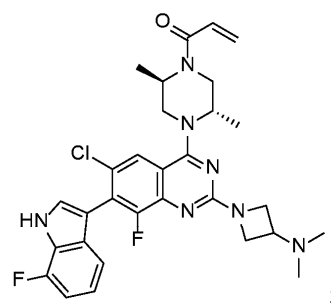
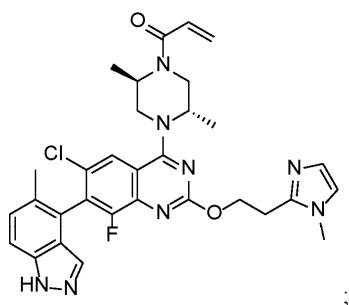




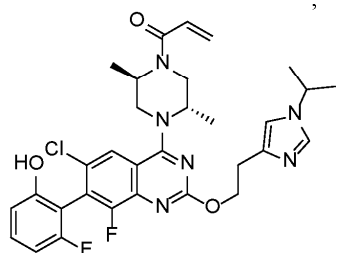








или

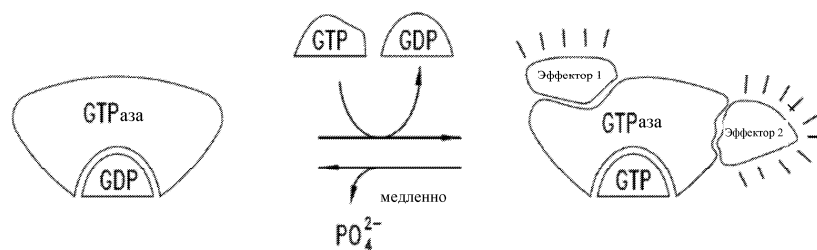


62. Соединение по любому из пп.1-61, где стереоизомер представляет собой атропизомер.

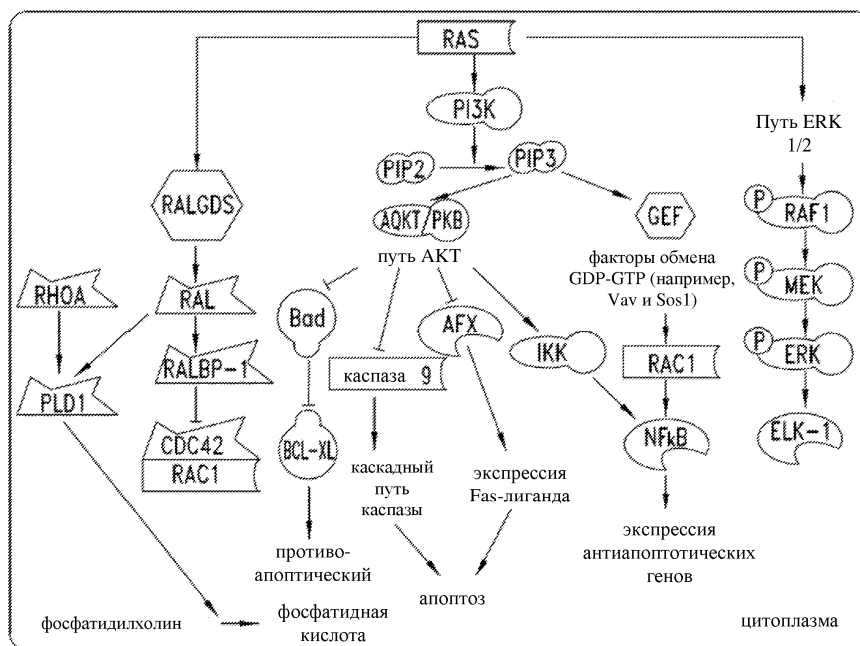
63. Фармацевтическая композиция для лечения рака, опосредованного G12C-мутацией KRAS, G12C-мутацией HRAS или G12C-мутацией NRAS, содержащая соединение по любому из пп.1-62 и фармацевтически приемлемый носитель.

64. Способ лечения рака, опосредованного G12C-мутацией KRAS, G12C-мутацией HRAS или G12C-мутацией NRAS, при этом способ предусматривает введение эффективного количества фармацевтической композиции по п.63 нуждающемуся в этом субъекту.

65. Способ по п.64, где рак представляет собой гемобластоз, рак поджелудочной железы, MYH-ассоциированный полипоз, колоректальный рак или рак легкого.



Фиг. 1



Фиг. 2

Онкоген	Тип опухоли	Кумулятивная частота мутаций (все опухоли)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% меланомы	<5%
FN3	25 % AML; 25 груди; 25% эндометрия; 15% CRC	<1%
PI3kα		15-20%
K-Ras	> 80% поджелудочной железы; > 40% толстой кишки; >20% легкого	~20%

Фиг. 3



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2