

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293524 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.20(22) Дата подачи заявки
2021.06.01(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

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

(31) 63/033,505; 20212067.1

(32) 2020.06.02; 2020.12.05

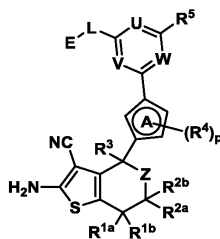
(33) US; EP

(86) PCT/EP2021/064612

(87) WO 2021/245051 2021.12.09

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE);
ВАНДЕРБИЛЬТ ЮНИВЕРСИТИ (US)(72) Изобретатель:
Эбботт Джейсон (US), Брёкер
Йоахим (DE), Цуй Цзяньвэнь, Фесик
Стивен У. (US), Голльнер Андреас
(DE), Ходжес Тим (US), Каройи-
Озгюр Жале (DE), Литтл Эндрю
(US), Мантулидис Андреас (DE),
Фан Джейсон, Саркар Дхруба (US),
Сметхерст Кристиан Алан Пол (умер),
Сунь Ци (US), Трой Маггиас (DE),
Уотерсон Алекс (US)(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение охватывает соединения формулы (I)



где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 - R^5 , A , p , U , V , W , L и E имеют значения, указанные в формуле изобретения и описании, их применение в качестве ингибиторов мутантных белков семейства Ras, фармацевтические композиции и препараты, содержащие такие соединения, и их применение в качестве лекарственных средств/лекарственных препаратов, особенно в качестве средств для лечения и/или профилактики онкологических заболеваний.

A1

202293524

202293524

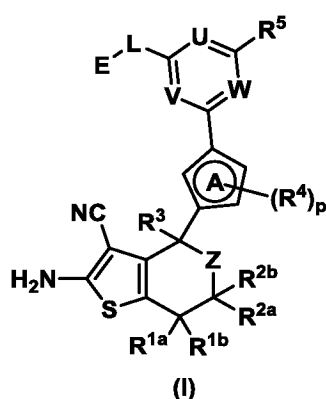
A1

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

5

Область техники изобретения

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



10 где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 - R^5 , A , p , U , V , W , L и E имеют значения, указанные в формуле изобретения и описании, к их применению в качестве ингибиторов мутантных белков семейства Ras, к фармацевтическим композициям и препаратам, содержащим такие соединения, и к их применению в качестве лекарственных средств/лекарственных препаратов, особенно в качестве
15 средств для лечения и/или профилактики онкологических заболеваний, например, злокачественного новообразования.

Предпосылки к созданию изобретения

Белки семейства Ras, включая KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы V-Ki-ras2 Кирстена), NRAS (гомолог вирусного онкогена
20 нейробластомы RAS) и HRAS (вирусный онкоген мышинной саркомы Харви) и любые их мутанты, представляют собой малые GTP-азы, которые существуют в клетках как в GTP-связанном, так и GDP-связанном состоянии (McCormick *et al.*, J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Nimnual *et al.*, Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36). Белки семейства Ras обладают слабой внутренней GTP-азной
25 активностью и низкой скоростью обмена нуклеотидов (Hunter *et al.*, Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). Связывание белков, активирующих GTP-азу (GAP), таких как NF1, увеличивает активность GTP-азы белков семейства Ras.

Связывание факторов обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), таких как SOS1 (Son of Sevenless 1), способствует высвобождению GDP из белков семейства Ras, обеспечивая связывание GTP (Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338-43).

При GTP-связанном состоянии, белки семейства Ras активны и задействуют эффекторные белки, включая C-RAF и фосфоинозитид-3-киназу (PI3K), для способствования пути RAF/митогена или киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (MEK/ERK), PI3K/AKT/мишень пути рапамицина (mTOR) у млекопитающих и путь RalGDS (стимулятор диссоциации нуклеотидов Ral-гуанина) (McCormick *et al.*, J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8; Rodriguez-Viciana *et al.*, Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6). Эти пути влияют на различные клеточные процессы, такие как пролиферация, выживание, метаболизм, подвижность, ангиогенез, иммунитет и рост (Young et al., Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17; Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell 2005, 7(3):205-6).

Связанные с раком мутации в белках семейства Ras подавляют их внутреннюю и GAP-индуцированную активность GTP-азы, что приводит к увеличению популяции GTP-связанных/активных мутантных белков семейства Ras (McCormick et al., Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4; Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35). Это, в свою очередь, приводит к стойкой активации эффекторных путей (например, путей RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR, RalGDS) ниже по течению мутантных белков семейства Ras. Мутации KRAS (например, аминокислоты G12, G13, Q61, A146) обнаруживаются при различных видах рака человека, включая рак легких, рак прямой кишки и рак поджелудочной железы (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Мутации в HRAS (например, аминокислоты G12, G13, Q61) и NRAS (например, аминокислоты G12, G13, Q61, A146) также обнаруживаются при различных типах рака человека, однако, как правило, с более низкой частотой по сравнению с мутациями KRAS (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51). Изменения (например, мутация, сверхэкспрессия, амплификация гена) в белках семейства Ras/генах Ras также были описаны как механизм устойчивости к противораковым препаратам, как например, антитела к EGFR цетуксимаб и панитумумаб (Leto et al., J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22) и ингибитор тирозинкиназы EGFR осимертиниб/AZD9291 (Ortiz-Cuaran *et al.*, Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47; Eberlein *et al.*, Cancer Res., 2015, 75(12):2489-500).

Мутация глицина в цистеин на остатке 12 белков семейства Ras (мутация G12C, например, KRAS G12C, NRAS G12C и HRAS G12C) образуется в результате трансверсии оснований G.C в T.A в кодоне 12, мутация, обычно встречающаяся в генах RAS, которая составляет 14 % всех мутаций KRAS, 2 %
 5 всех NRAS и 2 % всех мутаций HRAS по типам рака. Мутация G12C особенно богата мутантным KRAS немелкоклеточным раком легких, причем примерно половина из них несет эту мутацию, которая была связана с аддуктами ДНК, образованными табачным дымом. Мутация G12C не связана исключительно с раком легких и обнаруживается в других типах рака с мутациями RAS, включая,
 10 например, 3-5% всех раков прямой кишки с мутациями KRAS.

Ожидается, что ингибиторы таких мутантных белков семейства Ras G12C, которые способны ковалентно связываться с этими белками, например, ковалентные связывающиеся с KRAS G12C, NRAS G12C и HRAS G12C, будут ингибировать передачу сигналов в клетках ниже по течению от белков семейства
 15 Ras (например, фосфорилирование ERK). Ожидается, что в раковых клетках, связанных с зависимостью от мутантных белков семейства Ras (например, мутантные линии раковых клеток KRAS), такие связывающие вещества/ингибиторы будут обеспечивать противораковую эффективность (например, ингибирование пролиферации, выживаемость, метастазирование и
 20 т.д.).

На сегодняшний день не существует ингибиторов мутантных белков семейства Ras G12C, которые были бы одобрены для терапевтического использования. Недавно первые селективные препараты против KRAS G12C перешли в клиническую разработку, при этом соторасиб и адаграсиб уже
 25 находятся на продвинутой стадии для лечения рака легких, вызванного KRAS G12C (см. соответствующие заявки на патенты WO 2018/217651, WO 2017/201161, WO 2019/099524, WO 2020/102730). Существует потребность в новых или даже улучшенных ингибиторах мутантных белков семейства Ras G12C, пригодных для клинического применения.

Подробное описание изобретения

Соединения

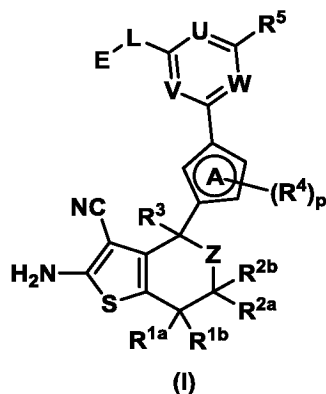
В настоящее время неожиданно обнаружено, что соединения формулы (I)
 где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z, R^3 - R^5 , A, p, U, V, W, L и E имеют приведенные ниже значения, действуют как ингибиторы мутантных белков семейства Ras G12C,

которые участвуют в контроле клеточной пролиферации и обладают противоопухолевой активностью, полезны для ингибирования неконтролируемой клеточной пролиферации, возникающей при злокачественных заболеваниях. Считается, что эта противоопухолевая активность обусловлена ингибированием мутантных белков семейства Ras G12C, в частности KRAS G12C, которые являются ключевыми медиаторами пролиферации и выживания в некоторых опухолевых клетках. Кроме того, предполагается, что соединения в соответствии с изобретением взаимодействуют и затем ковалентно связываются с мутантными штаммами семейства Ras G12C, в частности KRAS G12C, с помощью электрофильной части (например, акцептора MICHAEL), присутствующей в соединениях формулы (I) (подтверждено кристаллографией для KRAS G12C). При ковалентном связывании с мутантными белками семейства Ras G12C, в частности KRAS G12C, которое, скорее всего, происходит в положении 12 белков семейства Ras, соединения нарушают или существенно устраняют способность белков семейства Ras G12C получать доступ к их активной, пролиферативной / способствующей выживанию конформации.

Действительно, связывание соединений формулы (I) в соответствии с изобретением может приводить к селективным и очень сильным антипролиферативным клеточным эффектам в мутантных клеточных линиях KRAS G12C и большим окнам селективности по сравнению с клетками KRAS дикого типа. Эта превосходная активность потенциально может привести к более низкому системному воздействию и/или дозам, необходимым для полной эффективности у людей, и, следовательно, к хорошей/лучшей переносимости (например, к более низкому риску идиосинкразической токсичности), может позволить более жесткое воздействие при необходимости и может также привести к полезному эффекту и повысить гибкость в случае комбинированного лечения. Соединения демонстрируют сильную модуляцию биомаркеров, например, pERK в мутантных клеточных линиях KRAS G12C. Выбранные соединения были протестированы на панелях селективности и показали хорошую селективность по отношению к другим мишеням человека, например, киназам. И последнее, но не менее важное: выбранные соединения, описанные в настоящем документе, были протестированы и показали хорошую

проницаемость, превосходную растворимость и точно настроенные фармакокинетические свойства.

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



где

[A0]

R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил и

3-5-членный гетероцикл;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил и

3-5-членный гетероцикл;

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

[B0]

Z представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл;

n выбран из группы, которая состоит из 0, 1 и 2;

[C0]

R^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкил, галоген, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CN$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероциклил;

5 **[D0]**

кольцо **A** представляет собой кольцо, выбранное из группы, которая состоит из следующих: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол и триазол;

[E0]

10 каждый R^4 , если присутствует, независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкил, галоген, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-CN$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероциклил;

p выбран из группы, которая состоит из 0, 1, 2 и 3;

15 **[F0]**

U выбран из группы, которая состоит из следующих: азот ($=N-$) и углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);

V выбран из группы, которая состоит из следующих: азот ($=N-$) и углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);

20 **W** выбран из группы, которая состоит из следующих: азот ($=N-$) и углерод, замещенный R^C ($=C(R^C)-$);

R^A , R^B и R^C каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил необязательно замещенный следующими: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, $-CN$, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил), $-C(=O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(=O)_2-C_{1-6}$ алкил, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C(=O)N(C_{1-4}$ алкил) $_2$;

[G0]

R^5 выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a1} и R^{b1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-

11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все
необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными
5 **R^{b1}** и/или **R^{c1}**;

каждый **R^{b1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
-OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, галоген, -CN, -C(=O)R^{c1}, -C(=O)OR^{c1}, -C(=O)NR^{c1}R^{c1}, -S(=O)₂R^{c1},
-S(=O)₂NR^{c1}R^{c1}, -NHC(=O)R^{c1}, -N(C₁₋₄алкил)C(=O)R^{c1}, -NHS(=O)₂R^{c1}, -N(C₁₋₄алкил)S(=O)₂R^{c1}, -NHC(=O)OR^{c1}, -N(C₁₋₄алкил)C(=O)OR^{c1} и двухвалентный
10 заместитель =O;

каждый **R^{c1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все
15 обязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d1}** и/или **R^{e1}**;

каждый **R^{d1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
-OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, галоген, -CN, -C(=O)R^{e1}, -C(=O)OR^{e1}, -C(=O)NR^{e1}R^{e1}, -S(=O)₂R^{e1},
20 -S(=O)₂NR^{e1}R^{e1}, -NHC(=O)R^{e1}, -N(C₁₋₄алкил)C(=O)R^{e1}, -NHS(=O)₂R^{e1}, -N(C₁₋₄алкил)S(=O)₂R^{e1}, -NHC(=O)OR^{e1}, -N(C₁₋₄алкил)C(=O)OR^{e1} и двухвалентный заместитель =O;

каждый **R^{e1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все
25 обязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, обязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C₁₋₄алкилом, C₆₋₁₀арилом, 5-10-членным гетероарилом, -ОН, C₁₋₆алкокси, C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкилом, гидроксид-C₁₋₄алкилом,
30

галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{алкилом}$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкилом})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилом})_2$ и двухвалентным заместителем $=\text{O}$;

[H0]

L представляет собой $-\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-$, где L^1 присоединен к E ;

5 L^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}_{1-6}\text{алкилен}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкилен}$, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен;

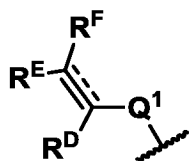
10 L^2 выбран из группы, которая состоит из следующих: $\text{C}_{1-6}\text{алкилен}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкилен}$, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен;

15 L^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{C}_{1-6}\text{алкилен}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкилен}$, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен;

где каждый $\text{C}_{1-6}\text{алкилен}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкилен}$, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен в L^1 , L^2 и L^3 необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_2 -
20 алкинил , $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкил}$, $\text{C}_{3-7}\text{циклоалкил}$, фенил, 5-6-членный гетероарил, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $\text{C}_{1-6}\text{алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-6}\text{алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, двухвалентный заместитель $=\text{O}$ и $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из
25 группы, которая состоит из следующих: галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $\text{C}_{1-4}\text{алкокси}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{OC}_{1-6}\text{алкил}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$;

[I0]

E представляет собой



(i)

$\equiv$ представляет собой двойную или тройную связь;

$\mathbf{Q}^1$ выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{G}1})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{G}1})-$ и $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{H}1})-$;

5 каждый $\mathbf{R}^{\text{G}1}$ независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксигруппа- C_{1-6} алкил, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_{1-6}$ алкил, циано- C_{1-6} алкил, $(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{HN}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2\text{N}-\text{C}_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл;

10 каждый $\mathbf{R}^{\text{H}1}$ независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкокси, $-\text{CN}$ и C_{1-6} алкил;

если $\equiv$ представляет собой двойную связь, тогда

$\mathbf{R}^{\text{D}}$ выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{3-7} циклоалкил, фенил, галоген, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил и C_{1-6} алкил необязательно замещенный одним или несколькими, 15 одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: фенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{1-6} алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{алкил})$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил и фенил- C_{1-6} алкокси;

20 $\mathbf{R}^{\text{E}}$ и $\mathbf{R}^{\text{F}}$ каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $\mathbf{R}^{\text{a}2}$ и $\mathbf{R}^{\text{b}2}$;

$\mathbf{R}^{\text{a}2}$ выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно 25 замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными $\mathbf{R}^{\text{b}2}$ и/или $\mathbf{R}^{\text{c}2}$;

каждый $\mathbf{R}^{\text{b}2}$ независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}2}$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}2}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}2}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{c}2}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{c}2}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}2}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}2}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}2}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{c}2}$ и двухвалентный заместитель $=\text{O}$; 30

каждый $\mathbf{R}^{\text{c}2}$ независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный

гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая

5 состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген, $-OH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)C_{1-6}$ алкил, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), $-C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, и двухвалентный заместитель $=O$;

или

10 R^D и R^E вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный ненасыщенный алицикл или 4-7-членный ненасыщенный гетероцикл, где этот 4-7-членный ненасыщенный алицикл или 4-7-членный ненасыщенный гетероцикл необязательно, в дополнение к R^F , замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из

15 группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, галоген, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкил и двухвалентный заместитель $=O$;

или

если Q^1 представляет собой $-C(=O)N(R^{G1})-$, тогда R^{G1} в $-C(=O)N(R^{G1})-$ и R^F

20 вместе образуют линкер, выбранный из группы, которая состоит из следующих: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$ и $-C_2H_4-$;

если $\equiv$ представляет собой тройную связь, тогда

R^D и R^E оба отсутствуют;

R^F представляет собой R^{a2} ;

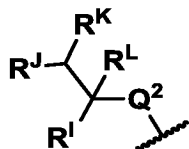
25 R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

30 каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(=O)R^{c2}$, $-C(=O)OR^{c2}$, $-C(=O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(=O)_2R^{c2}$, $-S(=O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(=O)R^{c2}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(=O)R^{c2}$, $-NHC(=O)OR^{c2}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(=O)OR^{c2}$ и двухвалентный заместитель $=O$;

каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил;

или

5 E представляет собой



(ii)

Q^2 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G2})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G2})-$ и $-C(=NR^{H2})-$;

10 каждый R^{G2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксид- C_{1-6} алкил, H_2N-C_{1-6} алкил, циано- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил) $HN-C_{1-6}$ алкил, $(C_{1-4}$ алкил) $_2N-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил;

каждый R^{H2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:

15 водород, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-CN$ и C_{1-6} алкил;

R^I выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и галоген;

R^J представляет собой водород; или

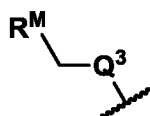
R^I и R^J вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое или оксирановое кольцо;

20 R^K выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-CN$ и галоген;

R^L выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-CN$, галоген и $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил;

или

25 E представляет собой



(iii)

Q^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G3})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G3})-$ и $-C(=NR^{H3})-$;

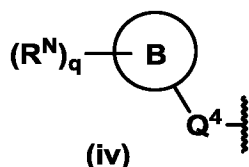
каждый R^{G3} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксид- C_{1-6} алкил, H_2N-C_{1-6} алкил, циано- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил)HN- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ N- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл;

каждый R^{H3} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-CN$ и C_{1-6} алкил;

R^M выбран из группы, которая состоит из следующих: галоген, $-CN$ и $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкил;

или

E представляет собой



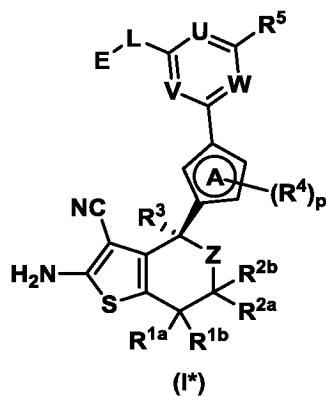
Q^4 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)N(C_{1-4}$ алкил)-, $-S(=O)_2-$ и $-S(=O)_2NH-$;

кольцо B выбрано из группы, которая состоит из следующих: фенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил и 5-членный гетероарил;

q выбран из группы, которая состоит из 1, 2, 3 и 4;

каждый R^N независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, винил, этинил, галоген, $-CN$, нитро и C_{1-4} алкокси; или к его соли.

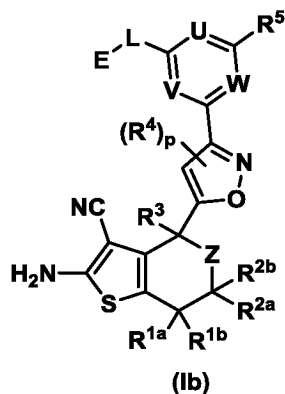
Во втором аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I*) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , кольцо A , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

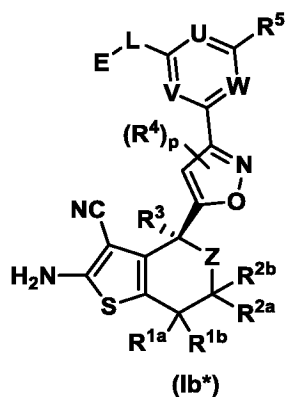
В третьем аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib) или к его соли



5 , где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

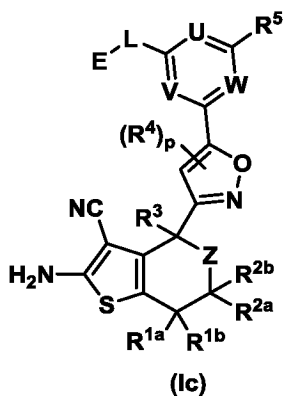
В четвертом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib*) или к его соли



10 , где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

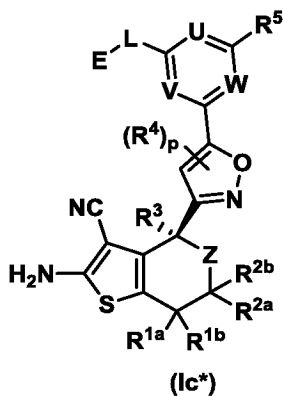
В пятом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ic) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

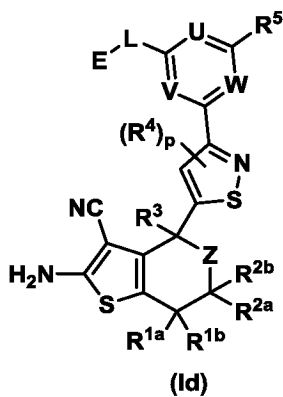
В шестом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению
5 формулы (Ic*) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

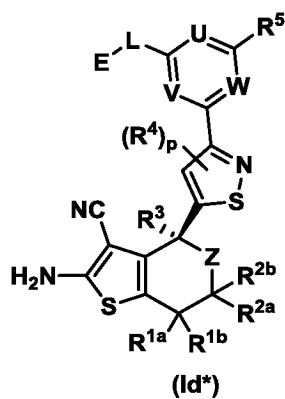
В седьмом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению
10 формулы (Id) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

В восьмом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (**Id***) или к его соли

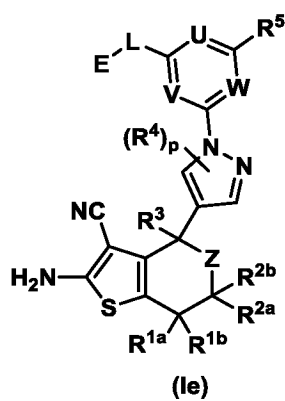


, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения,

указанные в формуле (**I**) в первом аспекте.

В девятом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (**Ie**) или к его соли

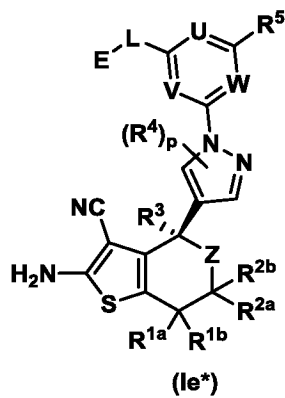


, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения,

указанные в формуле (**I**) в первом аспекте.

В десятом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (**Ie***) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z, R^3 , R^4 , p, U, V, W, R^5 , L и E имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

Следует понимать, что соединения (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) и (Ie*) каждые являются подмножеством соединений (I), и что всякий раз, когда речь идет о соединениях (I), это также относится к и включает в себя соединения (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) и (Ie*), если не указано иначе.

Следует понимать, что соединения (Ib*), (Ic*), (Id*) и (Ie*) каждые являются подмножеством соответствующих соединений (Ib), (Ic), (Id) и (Ie), и что всякий раз, когда речь идет о соединениях (Ib), (Ic), (Id) и/или (Ie), это также относится к и включает в себя соединения (Ib*), (Ic*), (Id*) и/или (Ie*), если не указано иначе.

Следующие структурные аспекты представляют предпочтительные варианты осуществления [A1] - [A3], [B1] - [B5], [C1] - [C5], [D1] - [D6], [E1] - [E4], [F1] - [F9], [G1] - [G8], [H1] - [H3] и [I1] - [I8] соответствующих структурных аспектов [A0], [B0], [C0], [D0], [E0], [F0], [G0], [H0], и [I0], соответственно.

В одном аспекте [A1] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-4} алкил;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород и галоген.

В другом аспекте [A2] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород и метил;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород и фтор.

В другом аспекте [A3] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} и R^{2b} представляют собой водород.

В другом аспекте [B1] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

Z представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

n представляет собой 0.

В другом аспекте **[B2]** изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)** или к его соли, где

5 **Z** представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

n представляет собой 1;

R^{6a} и **R^{6b}** оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, галоген, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, C₃₋₅циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл.

В другом аспекте **[B3]** изобретение относится к соединению формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)** или к его соли, где

Z представляет собой -CH₂-.

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

15 **Z** представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})_n-$;

n представляет собой 2;

каждый **R^{6a}** и **R^{6b}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, галоген, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, C₃₋₅циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл.

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

Z представляет собой -CH₂-CH₂-.

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

R³ выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, циано-C₁₋₄алкил, галоген, -ОН, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂ и -CN.

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

R³ выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, метил, этил, -CF₃, -CHF₂, метокси, трифторметокси, цианометил, -ОН и -CN.

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

R^3 представляет собой водород.

В другом аспекте [C4] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

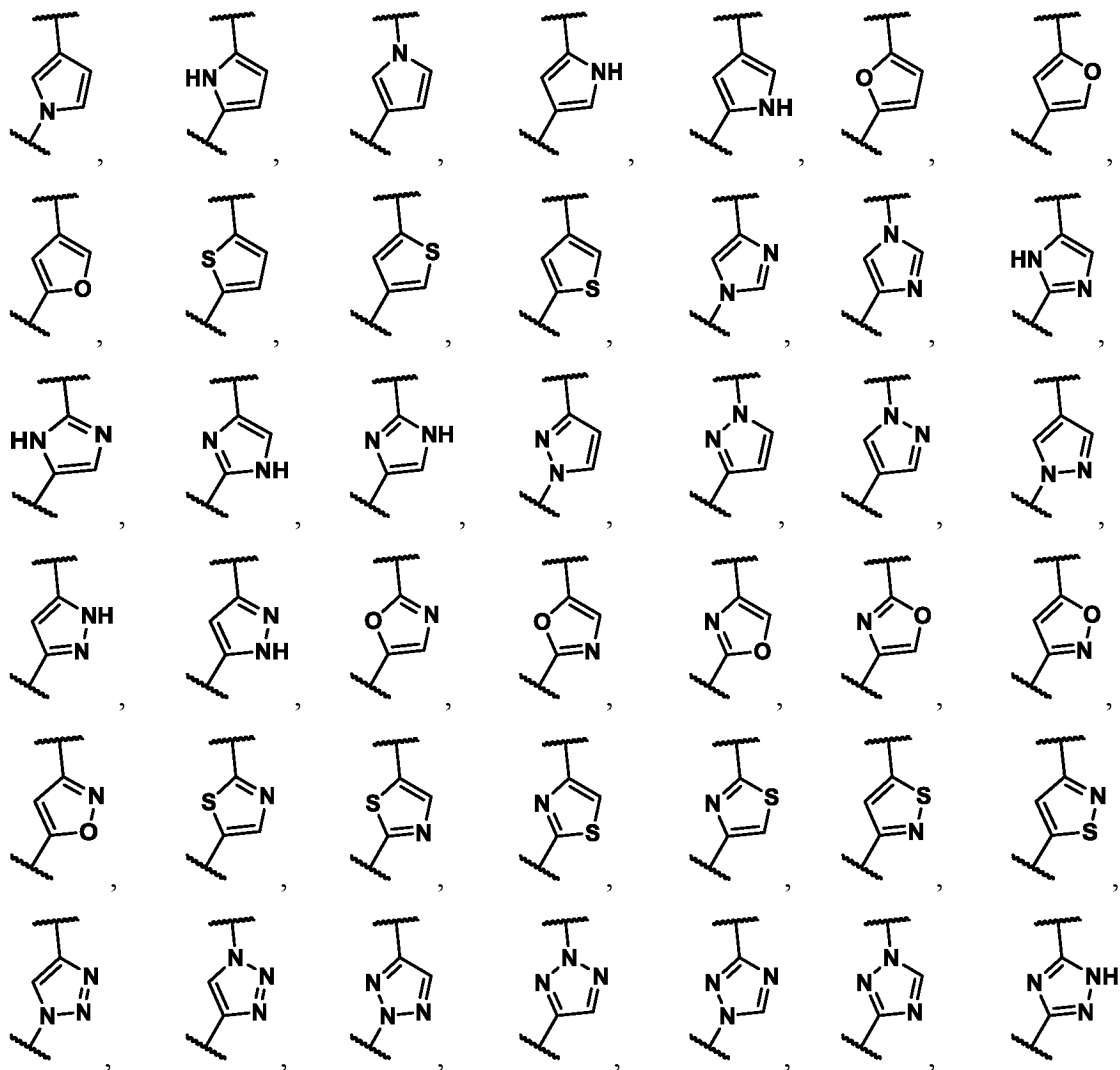
R^3 представляет собой C_{1-4} алкил.

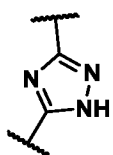
В другом аспекте [C5] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^3 представляет собой метил.

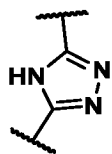
В другом аспекте [D1] изобретение относится к соединению формулы (I) или (I*) или к его соли, где

кольцо A выбран из группы, которая состоит из следующих:



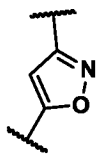


и

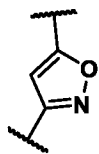


В другом аспекте [D2] изобретение относится к соединению формулы (I) или (I*) или к его соли, где

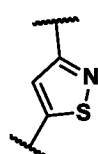
кольцо A выбран из группы, которая состоит из следующих:



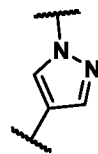
,



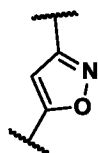
,



и

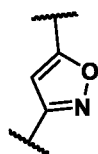


5 В другом аспекте [D3] изобретение относится к соединению формулы (I) или (I*) или к его соли, где



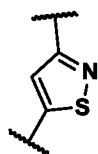
кольцо A представляет собой

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



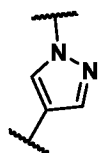
кольцо A представляет собой

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



кольцо A представляет собой

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



15 кольцо A представляет собой

В другом аспекте [E1] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где p представляет собой 0.

В другом аспекте [E2] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^4 выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкил, галоген, -ОН, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -CN, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероциклил;

p представляет собой 1.

В другом аспекте [E3] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

каждый R^4 независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкил, галоген, -ОН, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -CN, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероциклил;

p представляет собой 2.

В другом аспекте [E4] изобретение относится к соединению формулы (I) или (I*) или к его соли, где

каждый R^4 независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкил, галоген, -ОН, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -CN, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероциклил;

p представляет собой 3.

В другом аспекте [F1] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);

V представляет собой углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);

W представляет собой азот ($=N-$);

R^A и R^B каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, -CN, -ОН, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_{1-4} алкил), -C(=O)N(C_{1-4} алкил)₂, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкокси, -CN, -ОН, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_{1-4} алкил) и -C(=O)N(C_{1-4} алкил)₂.

В другом аспекте [F2] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой =CH-;

V представляет собой =CH-;

5 W представляет собой азот (=N-).

В другом аспекте [F3] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);

V представляет собой углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);

10 W представляет собой углерод, замещенный R^C ($=C(R^C)-$);

R^A , R^B и R^C каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, -CN, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_{1-4} алкил), -C(=O)N(C_{1-4} алкил)₂, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкокси, -CN, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_{1-4} алкил) и -C(=O)N(C_{1-4} алкил)₂.

В другом аспекте [F4] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой =CH-;

V представляет собой =CH-;

W представляет собой =CH-.

В другом аспекте [F5] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой азот (=N-);

V представляет собой углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);

W представляет собой азот (=N-);

R^B выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, -CN, -OH, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил), -N(C_{1-4} алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_{1-4} алкил), -C(=O)N(C_{1-4} алкил)₂, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из

следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$ and $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$.

В другом аспекте [F6] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

5 U представляет собой азот ($=N-$);

V представляет собой $=CH-$;

W представляет собой азот ($=N-$).

В другом аспекте [F7] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

10 U представляет собой углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);

V представляет собой азот ($=N-$);

W представляет собой азот ($=N-$);

R^A выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из

15 следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$ и $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$.

В другом аспекте [F8] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);

V представляет собой азот ($=N-$);

25 W представляет собой азот ($=N-$);

R^A выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и галоген.

В другом аспекте [F9] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

U представляет собой азот ($=N-$);

30 V представляет собой азот ($=N-$);

W представляет собой азот ($=N-$).

В другом аспекте [G1] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^5 выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a1} и R^{b1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

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

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-C(=O)R^{e1}$, $-C(=O)NR^{e1}R^{e1}$ и двухвалентный заместитель $=O$;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилом, C_{6-10} арилом, 5-10-членным гетероарилом, $-OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкилом, гидроксид- C_{1-4} алкилом, галогеном, $-CN$, $-NH_2$, $-C(=O)C_{1-4}алкилом$, $-NH(C_{1-4}алкилом)$, $-N(C_{1-4}алкилом)_2$ и двухвалентным заместителем $=O$.

В другом аспекте [G2] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где R^5 представляет собой R^{a1} ;

R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих: 3-11-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил, где 3-11-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

5 каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c1}$,

$-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-C(=O)OR^{c1}$ и двухвалентный заместитель $=O$;

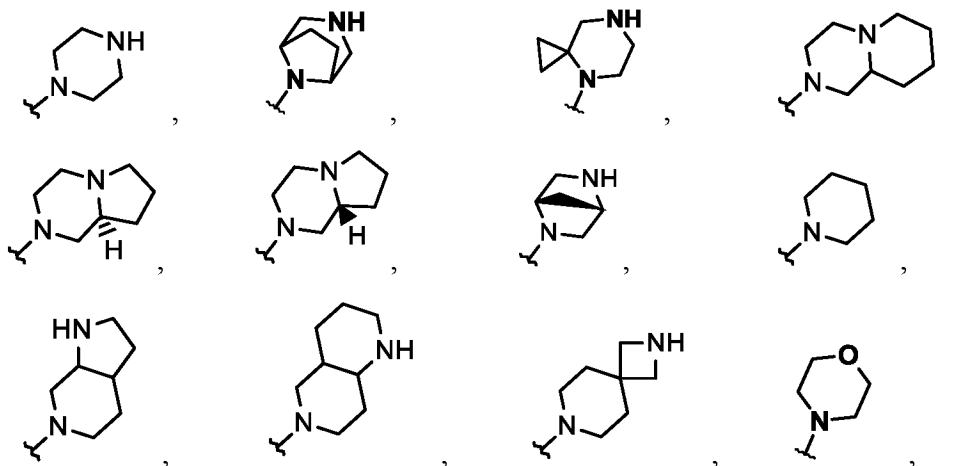
каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

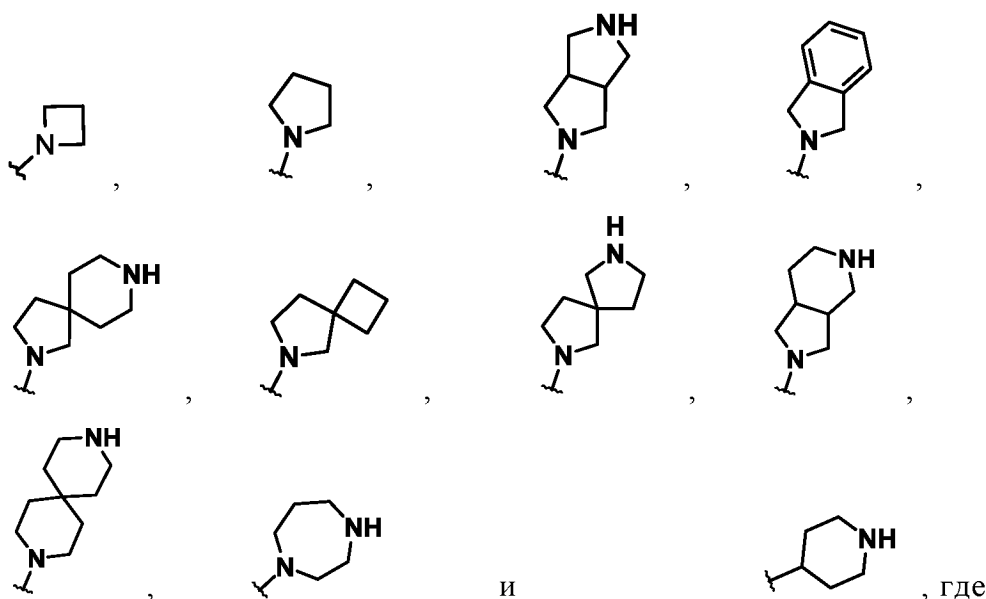
каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ и галоген;

15 каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилами.

В другом аспекте [G3] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

25 R^5 представляет собой R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих:





каждый R^{a1} необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{c1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 $-OR^{c1}$,

5 $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-C(=O)OR^{c1}$ и двухвалентный заместитель $=O$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный
 гетероциклил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный
 гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими,

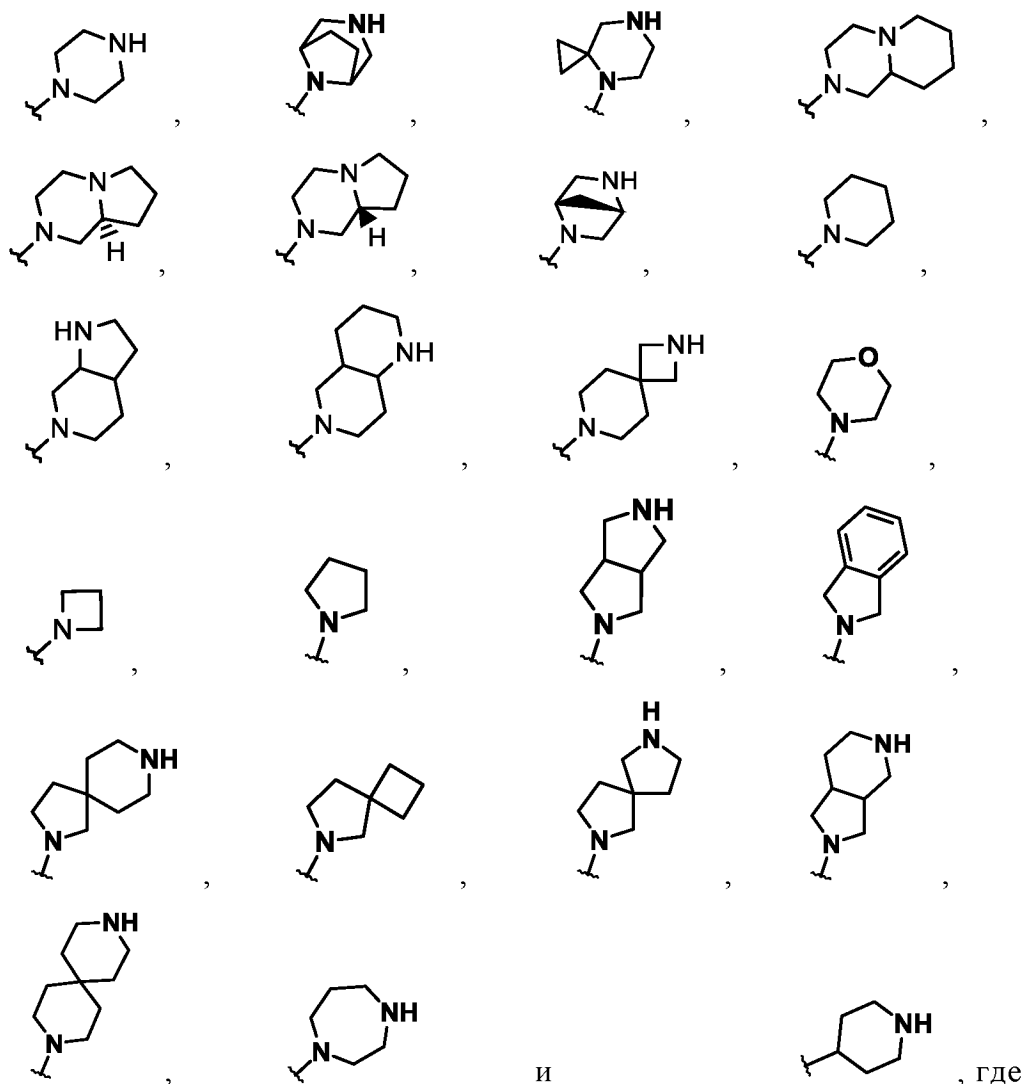
10 одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил,
 15 C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены
 одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями,
 выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-
 членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими,
 одинаковыми или различными C_{1-4} алкилами.

20 В другом аспекте [G4] изобретение относится к соединению формулы (I),
 (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^5 представляет собой R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих:



каждый R^{a1} необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными:

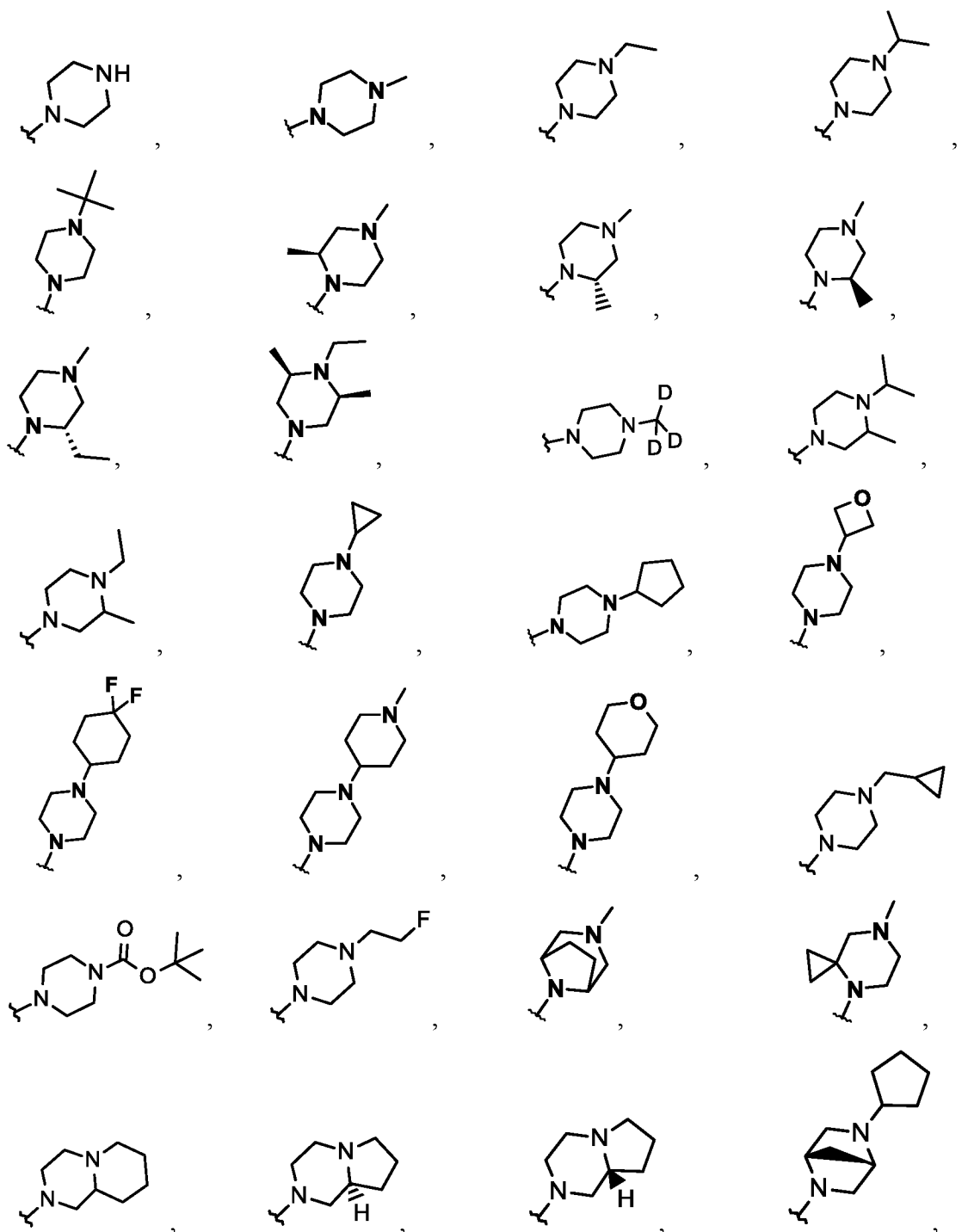
- 5
 - C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{3-6} циклоалкил, гидроксигруппа, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{1-4} алкокси и 3-7-членный гетероцикл, необязательно замещенный C_{1-4} алкилом;
- 10
 - C_{3-6} циклоалкилом, необязательно замещенным одним или несколькими, одинаковыми или различными галогенами;
 - 3-11-членным гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил и галоген; и

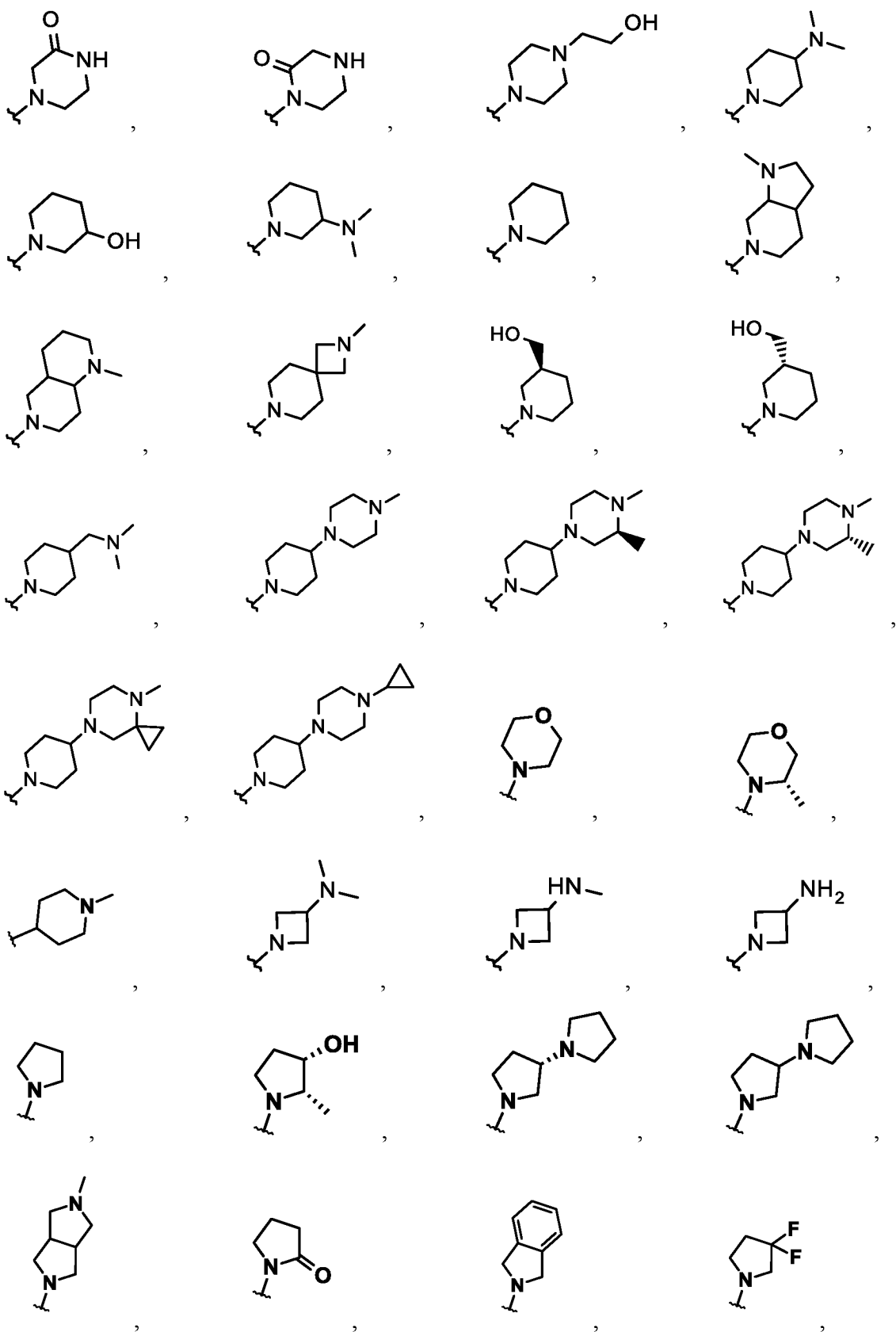
- заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих:
галоген, $\text{-C(=O)-OC}_{1-6}\text{алкил}$, $\text{C}_{1-6}\text{галогеналкил}$, -OH , -NH_2 , $\text{-NH(C}_{1-4}\text{алкил)}$, $\text{-N(C}_{1-4}\text{алкил})_2$ и двухвалентный заместитель =O .

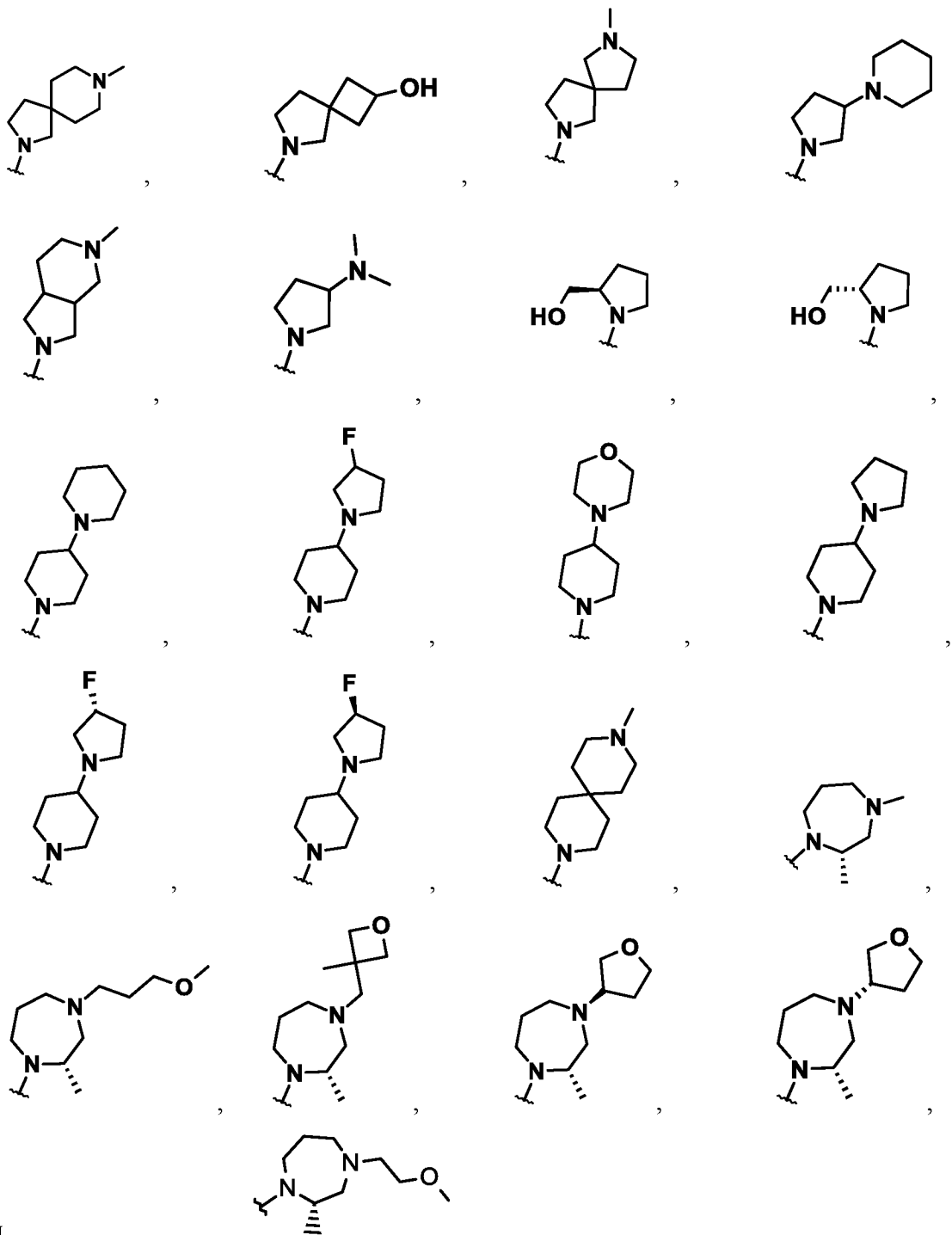
В другом аспекте **[G5]** изобретение относится к соединению формулы **(I)**,

5 (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R⁵ выбран из группы, которая состоит из следующих:







и

В другом аспекте [G6] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^5 представляет собой R^{b1} ;

R^{b1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c1}$ и $-NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-

10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 5 -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, галоген, -C(=O)R^{e1} и -C(=O)NR^{e1}R^{e1};

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены
 10 одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилом, C_{1-6} алкокси, галогеном и двухвалентным заместителем =O.

В другом аспекте [G7] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^5 представляет собой R^{b1} ;

R^{b1} представляет собой -OR^{c1};

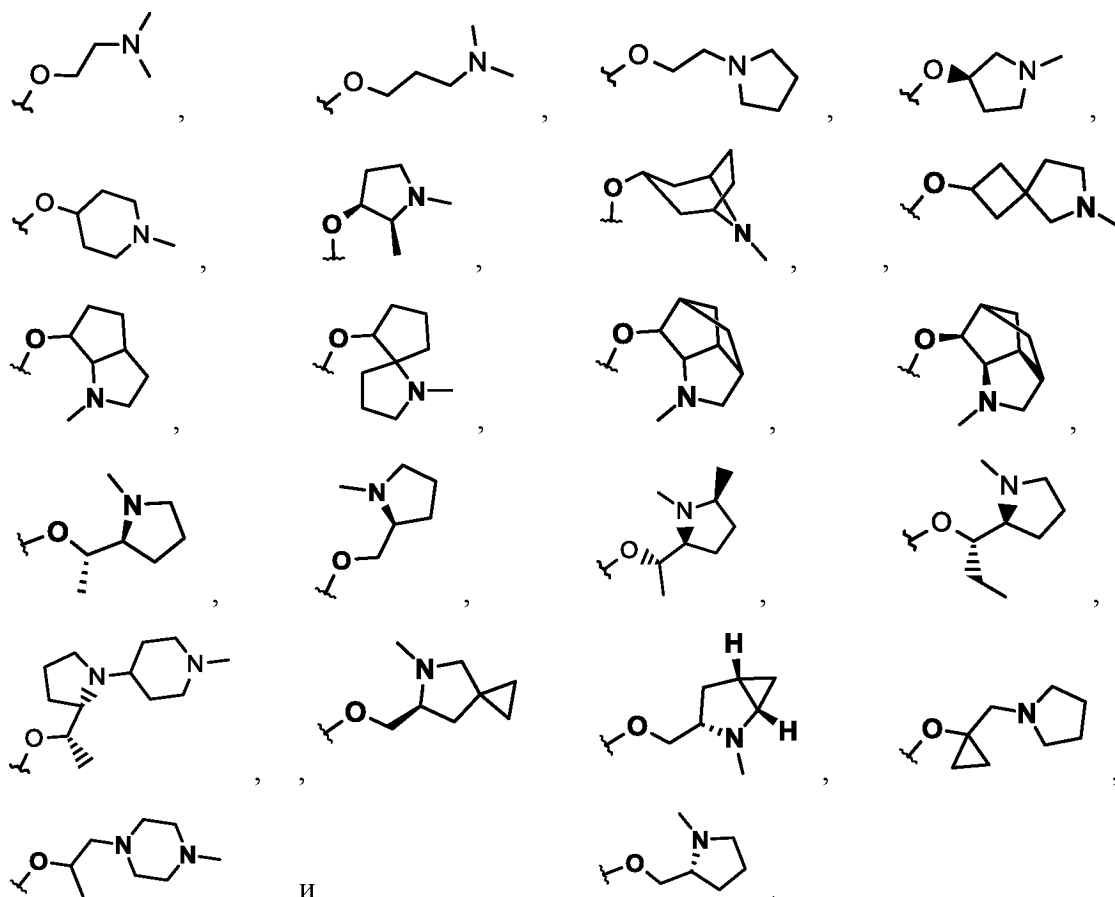
каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 20 C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 -NR^{e1}R^{e1} и галоген;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил, необязательно
 30 замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилами.

В другом аспекте [G8] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

R^5 выбран из группы, которая состоит из следующих:



В другом аспекте [H1] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

L представляет собой $-L^1-L^2-L^3-$, где L^1 присоединен к E;

L^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, C_{1-6} алкилен и 4-12-членный гетероциклический;

L^2 выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклический;

L^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-NH-$, $-N(C_{1-4}алкил)-$ и $-O-$;

где каждый C_{1-6} алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклический в L^1 и L^2 необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-OC_{1-6}алкил$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, двухвалентный заместитель $=O$ и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными

заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: галоген, -OH, -CN, -NH₂, C₁₋₄алкокси, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -C(=O)OH, -C(=O)-OC₁₋₆алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄алкил) и -C(=O)N(C₁₋₄алкил)₂.

В другом аспекте [H2] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

L представляет собой -L¹-L²-L³-, где L¹ присоединен к E;

L¹ выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, C₁₋₆алкилен и 4-12-членный гетероциклилен;

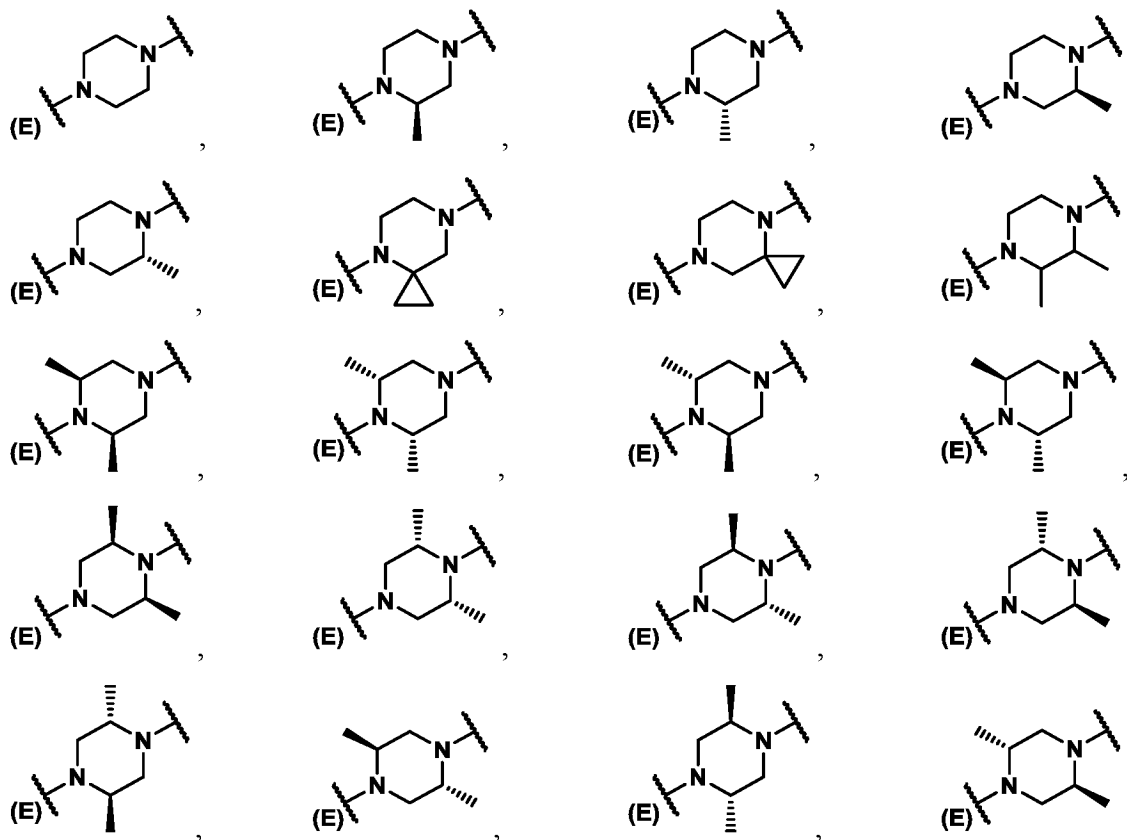
L² выбран из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклилен;

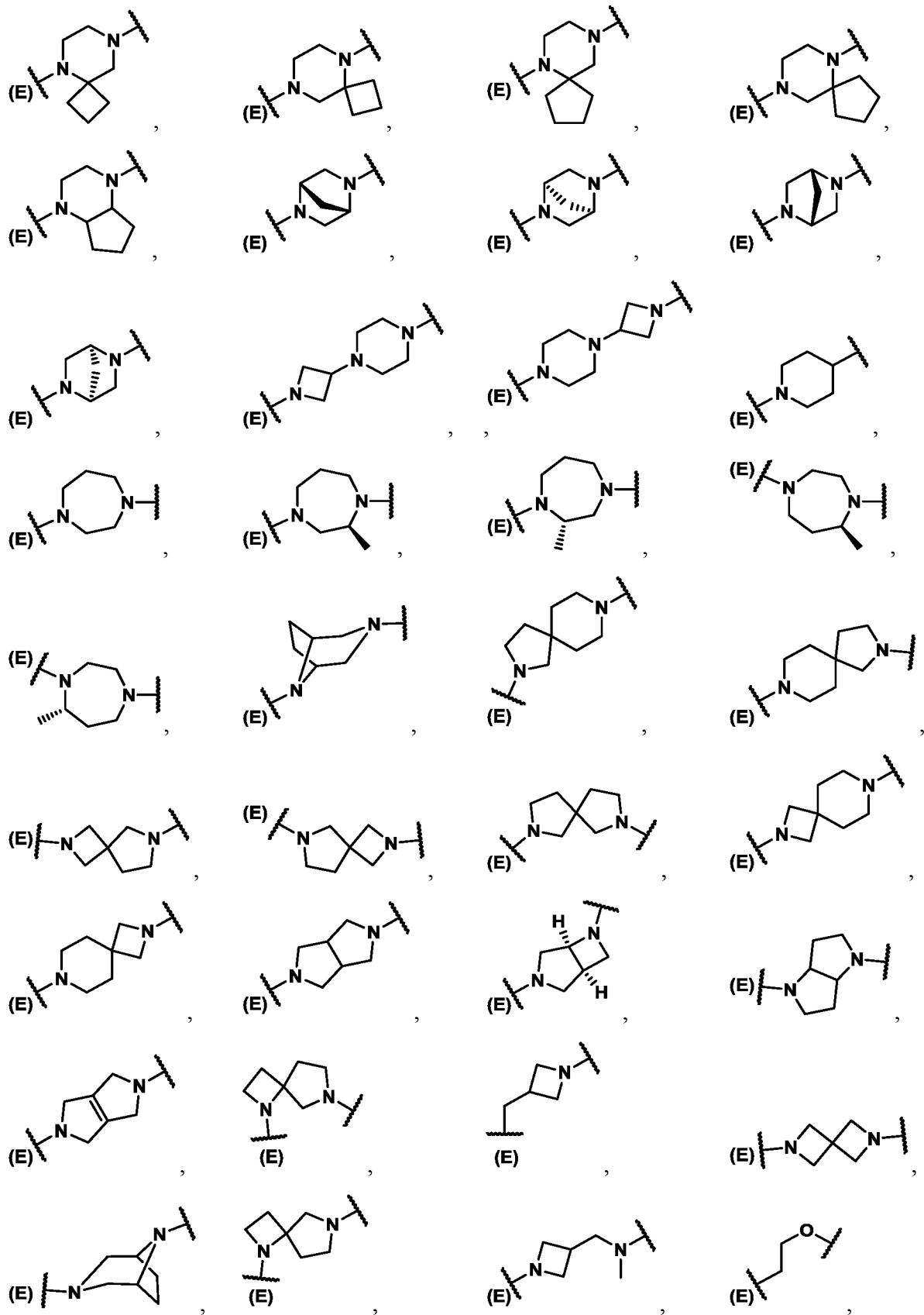
L³ выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, -NH-, -N(C₁₋₄алкил)- и -O-;

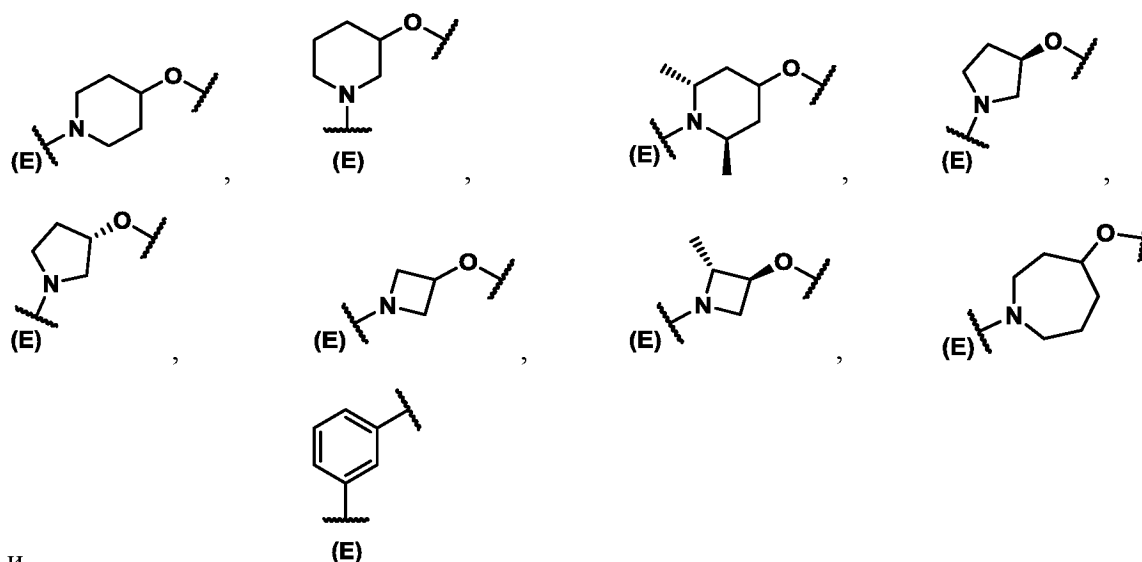
где каждый C₁₋₆алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклилен в L¹ и L² необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными C₁₋₆алкилами.

В другом аспекте [H3] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

L выбран из группы, которая состоит из следующих:

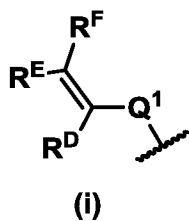






и

В другом аспекте [II] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где E представляет собой



5 Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G1})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G1})-$ и $-C(=NR^{H1})-$;

каждый R^{G1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и гидроксид- C_{1-6} алкил;

каждый R^{H1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-CN$ и C_{1-6} алкил;

10 R^D выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_3-7 циклоалкил, фенил, галоген, $-CN$, C_{1-6} алкокси, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из

15 следующих: фенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{1-6} алкокси, галоген, $-OH$, $-N(C_{1-6}алкил)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}алкил$, $-C(=O)NH(C_{1-6}алкил)$, $-NHC(=O)-C_{1-6}алкил$, $-OC(=O)-C_{1-6}алкил$ и фенил- C_{1-6} алкокси;

R^E и R^F каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a2} и R^{b2} ;

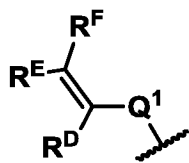
R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно
5 замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
- OR^{c2} , - $NR^{c2}R^{c2}$, галоген, -CN, - $C(=O)OR^{c2}$, - $C(=O)NR^{c2}R^{c2}$, - $NHC(=O)R^{c2}$, - $N(C_{1-4}$ алкил) $C(=O)R^{c2}$, - $NHC(=O)OR^{c2}$ и - $N(C_{1-4}$ алкил) $C(=O)OR^{c2}$;

каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
10 водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси,
15 галоген, -OH, - $C(=O)OH$, - $C(=O)O-C_{1-6}$ алкил, - $C(=O)C_{1-6}$ алкил, - $C(=O)NH_2$, - $C(=O)NH(C_{1-6}$ алкил), - $C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, и двухвалентный заместитель =O.

В другом аспекте [I2] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

E представляет собой



(i)

Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: - CH_2 -, - $C(=O)$ -, - $C(=O)NH$ - и - $C(=O)N(C_{1-4}$ алкил)-;

R^D выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, галоген и C_{1-6} алкил;

25 R^E и R^F каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a2} и R^{b2} ;

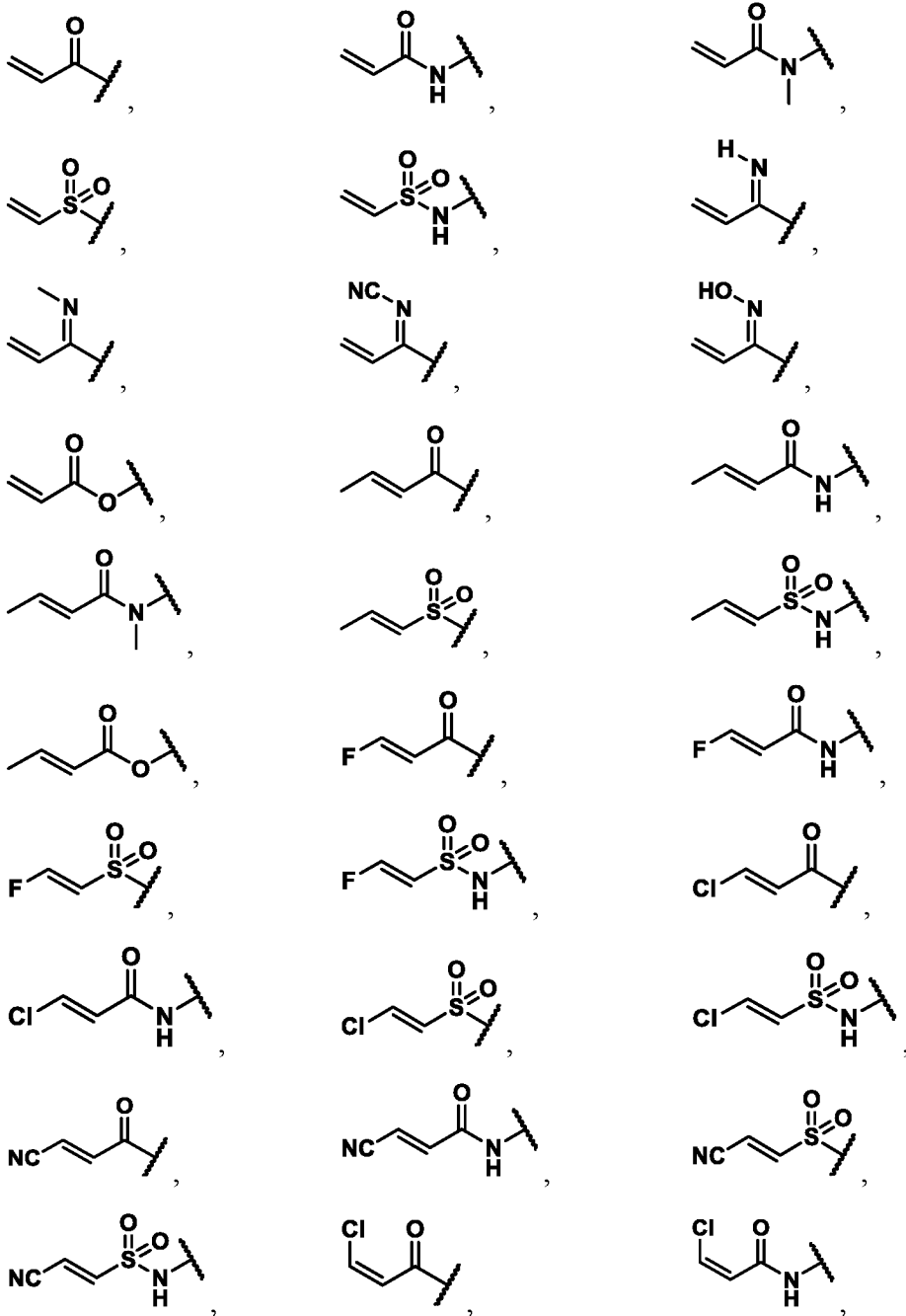
R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил, необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

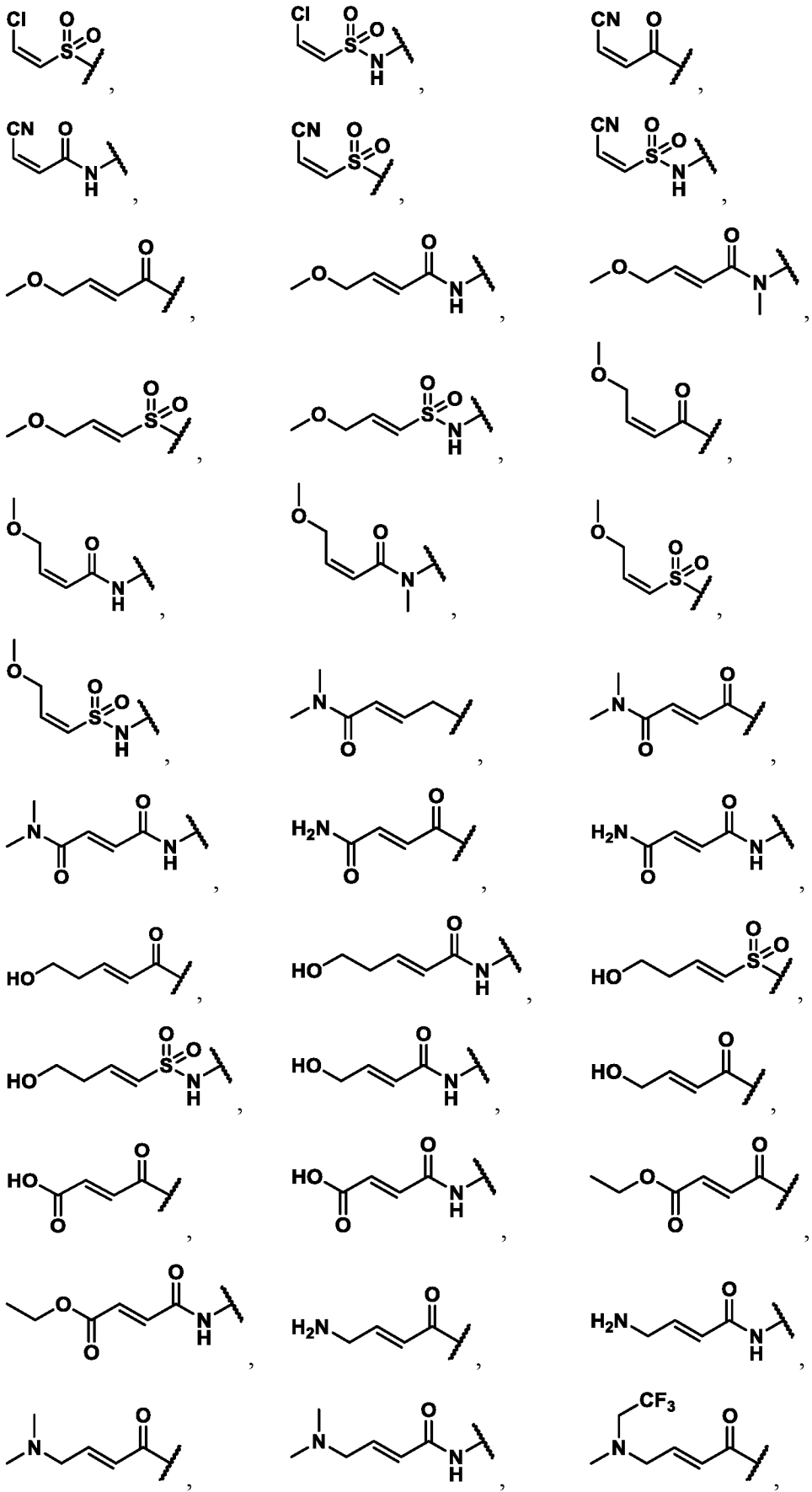
каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 $-OR^{c2}$ и $-C(=O)NR^{c2}R^{c2}$;

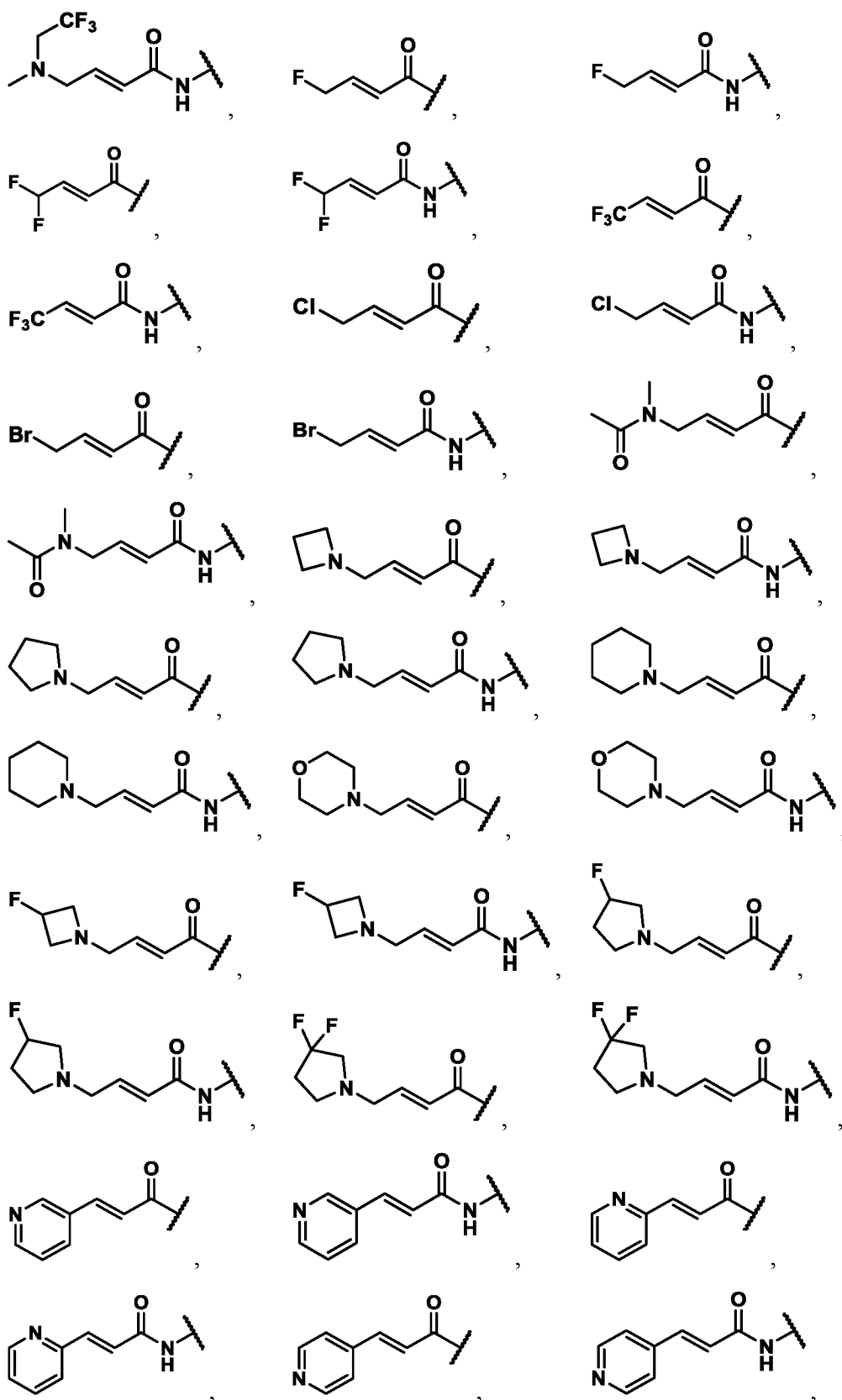
каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероцикл.

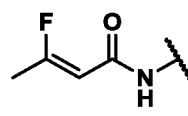
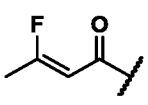
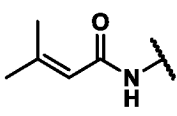
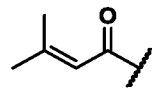
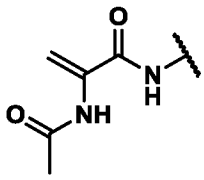
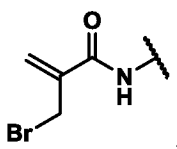
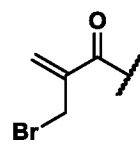
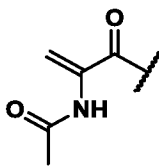
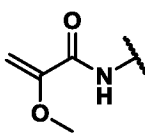
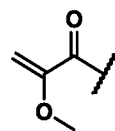
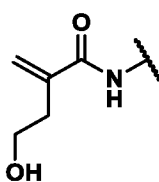
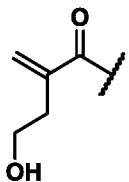
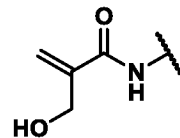
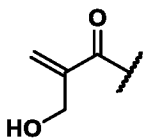
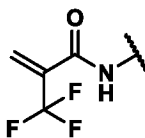
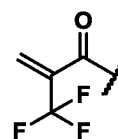
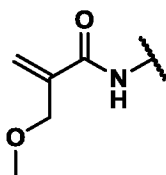
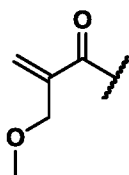
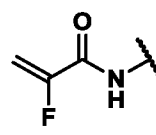
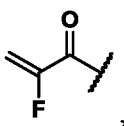
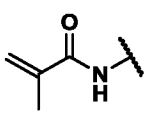
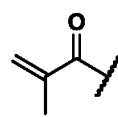
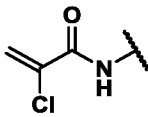
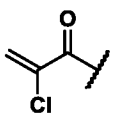
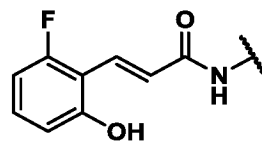
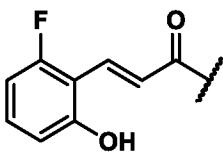
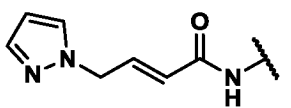
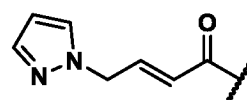
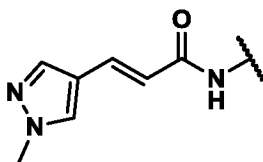
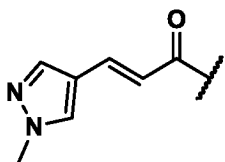
5 В другом аспекте [I3] изобретение относится к соединению формулы (I),
 (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

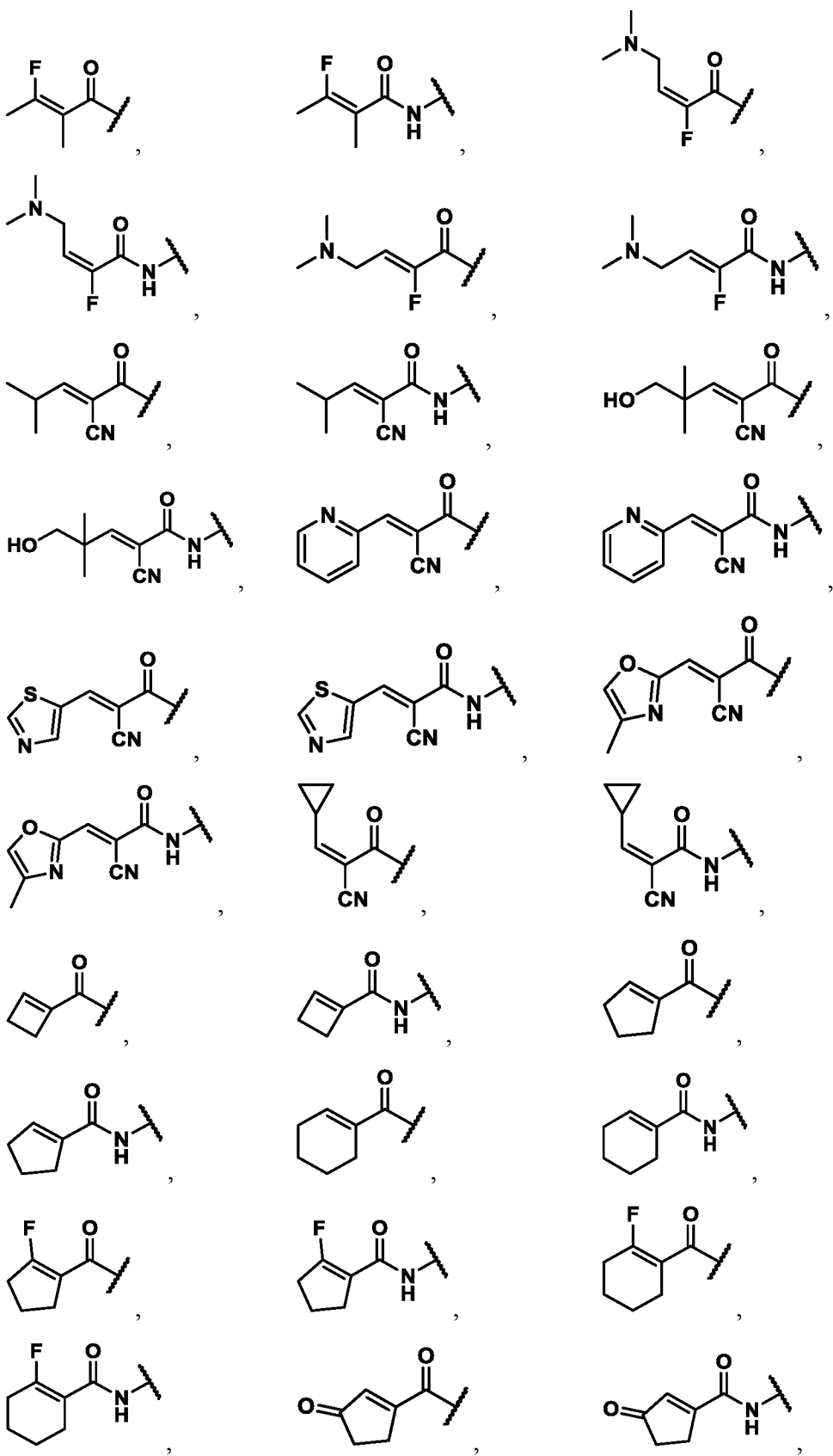
E выбран из группы, которая состоит из следующих:

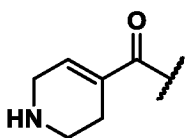




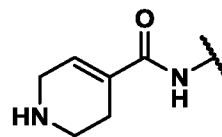






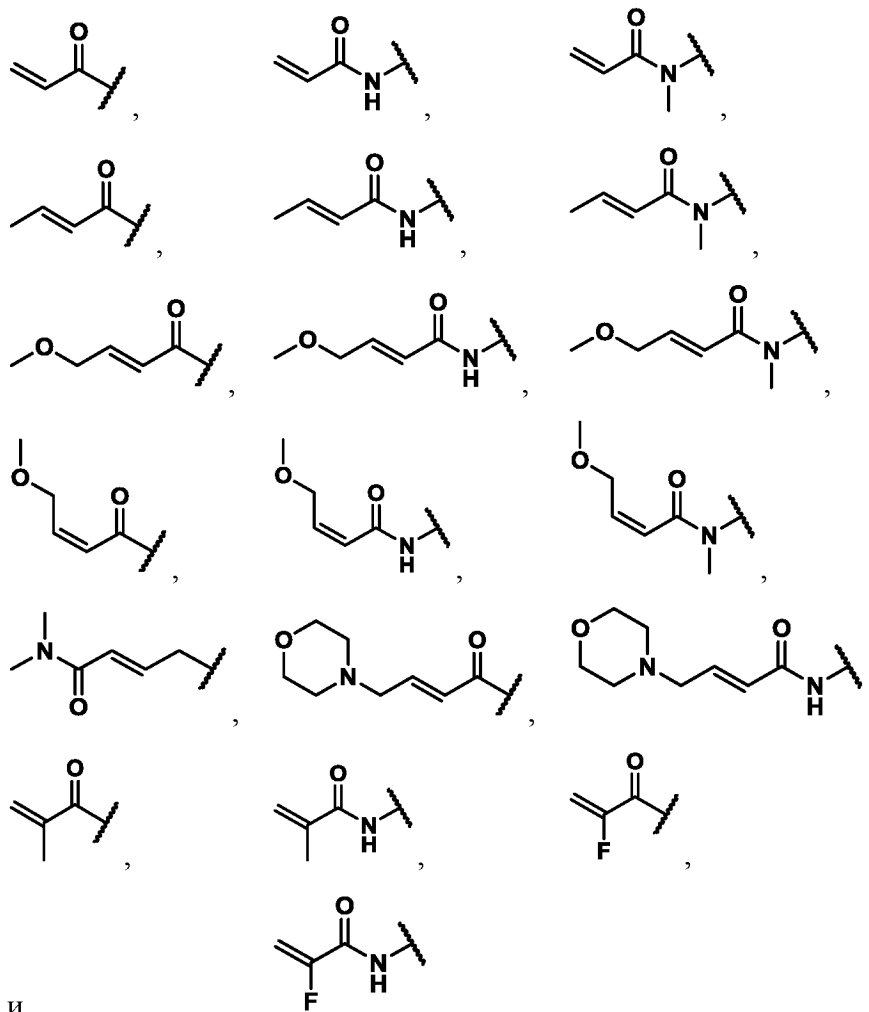


и



В другом аспекте [I4] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

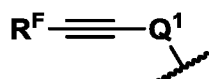
Е выбран из группы, которая состоит из следующих:



и

В другом аспекте [I5] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

Е представляет собой



(i)

Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G1})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G1})-$ и $-C(=NR^{H1})-$;

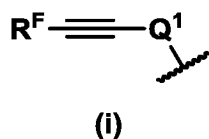
каждый R^{G1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и гидроксид- C_{1-6} алкил;

каждый R^{H1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, -ОН, C_{1-6} алкокси, -СN и C_{1-6} алкил;

- 5 R^F выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: -ОН, C_{1-6} алкокси, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил) и -N(C_{1-4} алкил)₂.

В другом аспекте [I6] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

- 10 E представляет собой



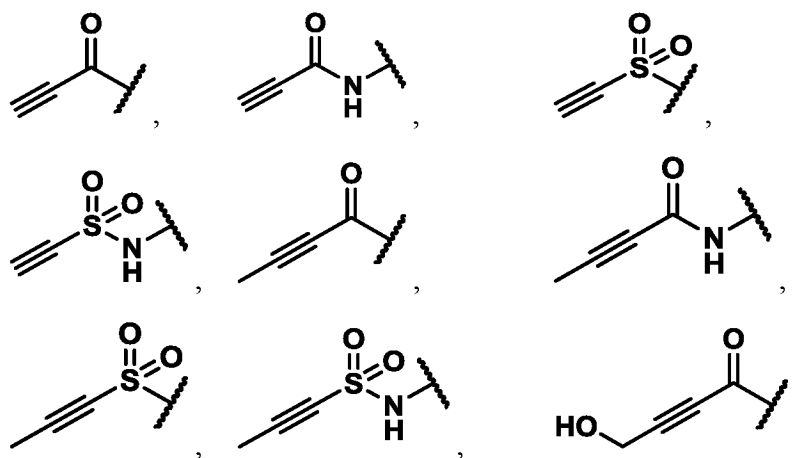
Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: -C(=O)-, -C(=O)N(R^{G1})-, -S(=O)₂- и -S(=O)₂N(R^{G1})-;

- 15 каждый R^{G1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

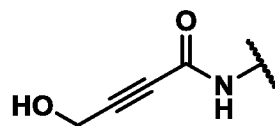
R^F выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: -ОН, C_{1-6} алкокси, -NH₂, -NH(C_{1-4} алкил) и -N(C_{1-4} алкил)₂.

- 20 В другом аспекте [I7] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

E выбран из группы, которая состоит из следующих:

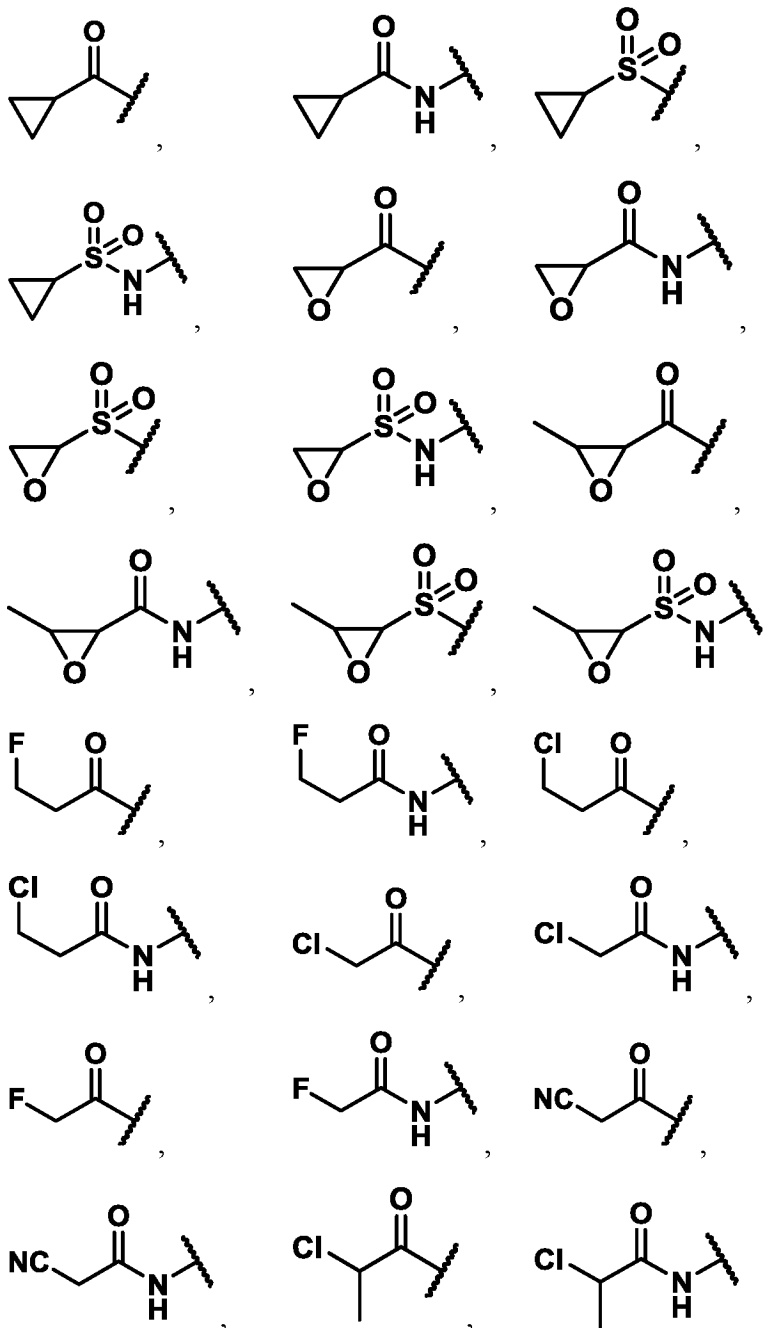


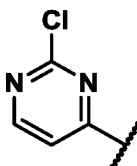
и



В другом аспекте [I8] изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) или к его соли, где

E выбран из группы, которая состоит из следующих:





и

Все вышеперечисленные структурные аспекты [A1] - [A3], [B1] - [B5], [C1] - [C5], [D1] - [D6], [E1] - [E4], [F1] - [F9], [G1] - [G8], [H1] - [H3] и [I1] - [I8]

являются предпочтительными вариантами осуществления соответствующих

структурных аспектов [A0], [B0], [C0], [D0], [E0], [F0], [G0], [H0], и [I0],

соответственно. Структурные аспекты [A0] - [A3], [B0] - [B5], [C0] - [C5], [D0] - [D6], [E0] - [E4], [F0] - [F9], [G0] - [G8], [H0] - [H3] и [I0] - [I8], относящиеся к разным молекулярным частям соединений формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) и (Ie*) в соответствии с изобретением, можно

комбинировать друг с другом по желанию в комбинациях

[A][B][C][D][E][F][G][H][I] (для соединений формулы (I) и (I*)) и комбинаций

[A][B][C][E][F][G][H][I] (для соединений формулы (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id),

(Id*), (Ie) и (Ie*)) для получения предпочтительных соединений (I), (I*), (Ib),

(Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) и (Ie*). Каждая такая комбинация

[A][B][C][D][E][F][G][H][I] представляет собой и обозначает отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений (I) и (I*) в соответствии с изобретением. Каждая такая комбинация

[A][B][C][E][F][G][H][I] представляет собой и обозначает отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id),

(Id*), (Ie) и (Ie*) в соответствии с изобретением.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения формулы (Ib) представляют собой приведенные в качестве примера соединения Ib-1 - Ib-16 и их любое подмножество.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения формулы (Ic) представляют собой приведенные в качестве примера соединения Ic-1 - Ic-9 и их любое подмножество.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения формулы (Id) представляют собой приведенные в качестве примера соединения Id-1 - Id-9 и их любое подмножество.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения формулы **(Ie)** представляет собой приведенное в качестве примера соединение **Ie-1**.

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

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

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

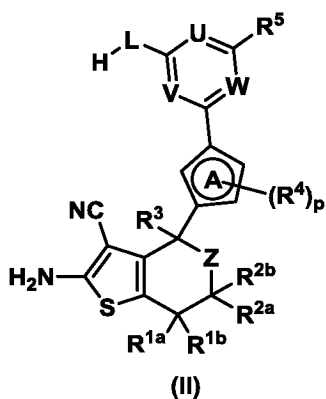
Соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** и **(Ie*)** (включая все их варианты осуществления) которые, например, несут эфирные группы, являются потенциальными сложными эфирами - пролекарствами, которые расщепляются в физиологических условиях и также являются частью изобретения

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

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

Промежуточные соединения

В одиннадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы **(II)** или к его соли

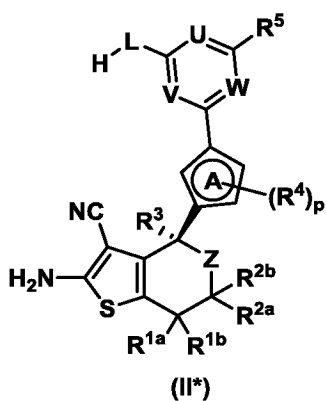


, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , кольцо A , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

Соединения формулы (II) являются промежуточными соединениями при синтезе соединений формулы (I) (водород в остатке H-L- заменен на/замещен группой E на последней стадии синтеза).

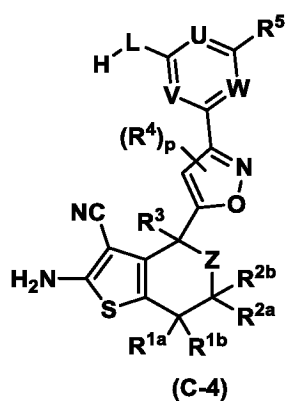
В двенадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (II*) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , кольцо A , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

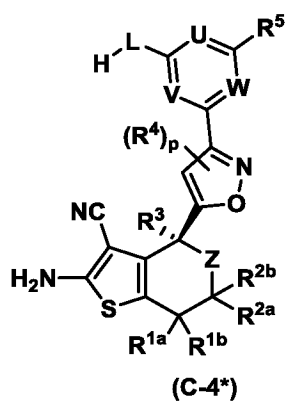
В тринадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (C-4) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

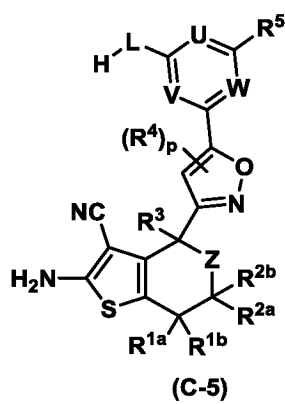
В четырнадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению
5 формулы (C-4*) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

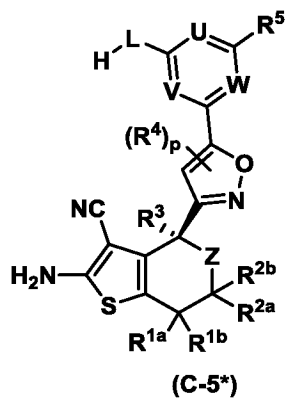
В пятнадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению
10 формулы (C-5) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

В шестнадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (C-5*) или к его соли

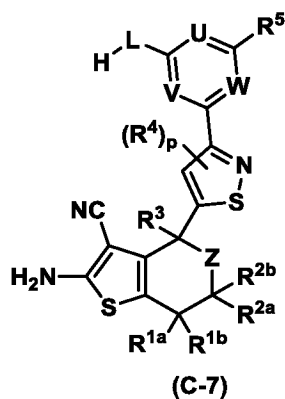


, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в

5 формуле (I) в первом аспекте.

В семнадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (C-7) или к его соли

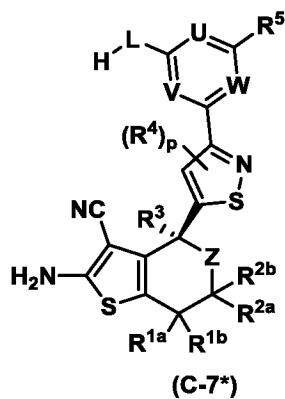


, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в

10 формуле (I) в первом аспекте.

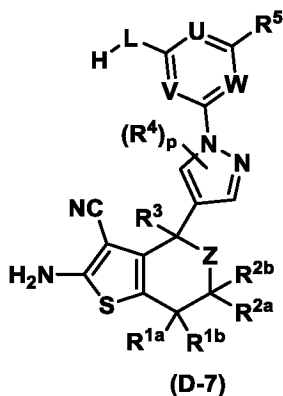
В восемнадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (C-7*) или к его соли



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

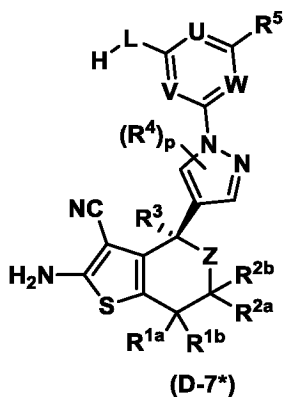
В девятнадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (D-7) или к его соли



5 , где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

В двадцатом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (D-7*) или к его соли



10 , где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в первом аспекте.

Следует понимать, что соединения (II*), (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*) каждое является подмножеством соединений (II), и что
 15 всякий раз, когда речь идет о соединениях (II), это также относится к и включает в себя соединения (II*), (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*), если не указано иначе.

Следует понимать, что соединения (C-4*), (C-5*), (C-7*) и (D-7*) каждое является подмножеством соответствующих соединений (C-4), (C-5), (C-7) и (D-7), и что всякий раз, когда речь идет о соединениях (C-4), (C-5), (C-7) и/или (D-7),
 20

7), это также относится к и включает в себя соединения (C-4*), (C-5*), (C-7*) и/или (D-7*) если не указано иначе.

Все вышеперечисленные структурные аспекты [A1] - [A3], [B1] - [B5], [C1] - [C5], [D1] - [D6], [E1] - [E4], [F1] - [F9], [G1] - [G8] и [H1] - [H3], описанные как предпочтительные варианты осуществления соответствующих структурных аспектов [A0], [B0], [C0], [D0], [E0], [F0], [G0] и [H0] соединений формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) и (Ie*), также представляют собой предпочтительные варианты осуществления соответствующих структурных аспектов [A0], [B0], [C0], [D0], [E0], [F0], [G0] и [H0] соединений формулы (II), (II*), (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*).

Таким образом, эти структурные аспекты [A0] - [A3], [B0] - [B5], [C0] - [C5], [D0] - [D6], [E0] - [E4], [F0] - [F9], [G0] - [G8] и [H0] - [H3], относящиеся к разным молекулярным частям соединений формулы (II), (II*), (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*), можно комбинировать друг с другом по желанию в комбинациях [A][B][C][D][E][F][G][H] (для соединений формулы (II) и (II*)) и комбинаций [A][B][C][E][F][G][H] (для соединений формулы (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*)) для получения предпочтительных соединений формулы (II), (II*), (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*). Каждая такая комбинация [A][B][C][D][E][F][G][H] представляет собой и обозначает отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений формулы (II) и (II*). Каждая такая комбинация [A][B][C][E][F][G][H] представляет собой и обозначает отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений формулы (C-4), (C-4*), (C-5), (C-5*), (C-7), (C-7*), (D-7) и (D-7*).

Фармацевтические композиции

Подходящие фармацевтические композиции для введения соединений формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) в соответствии с изобретением будут очевидны специалистам в данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, особенно растворы для инъекций (п/к, в/в, в/м) и инфузии (инъекционные) – эликсиры, сиропы, саше, эмульсии, ингаляционные препараты или диспергируемые порошки. Содержание соединений (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) должно быть в диапазоне от 0.1 до 90 масс.%, предпочтительно 0.5 - 50 масс.% композиции в

целом, *т.е.* в количествах, достаточных для достижения диапазона дозировок, указанного ниже. Указанные дозы могут, при необходимости, вводиться несколько раз в день.

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

Таблетки с покрытием могут быть получены соответствующим образом путем покрытия ядер, полученных аналогично таблеткам, вспомогательными веществами, обычно используемыми для покрытия таблеток, например, коллидоном или шеллаком, гуммиарабиком, тальком, диоксидом титана или сахаром. Для достижения замедленного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Точно так же покрытие таблеток может состоять из нескольких слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, с использованием вспомогательных веществ, упомянутых выше для таблеток.

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

Растворы для инъекций и инфузий готовят обычным способом, например, с добавлением вспомогательных веществ, таких как изотонические агенты, консервантов, таких как п-гидроксибензоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, необязательно с использованием эмульгаторов и/или диспергаторов, в то же время, если в качестве разбавителя используется вода, например, органические растворители

могут необязательно использоваться в качестве сольватирующих агентов или растворяющих добавок и переноситься во флаконы для инъекций, ампулы или инфузионные флаконы.

Капсулы, содержащие одно или несколько соединений **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)** или комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными веществами, могут, например, быть получены путем смешивания соединений/активных веществ с инертными вспомогательными соединениями, такими как лактоза или сорбит, и путем упаковки их в желатиновые капсулы.

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

Вспомогательные вещества, которые могут быть использованы, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные растворы, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

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

объединены с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к упомянутым выше вспомогательным веществам.

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

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

Однако иногда может возникнуть необходимость отступить от указанных количеств в зависимости от массы тела, возраста, пути введения, тяжести
10 заболевания, индивидуальной реакции на лекарство, характера его состава и времени или интервала, в течение которого лекарство вводится (непрерывное или прерывистое лечение с одной или несколькими дозами в день). Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать меньше, чем минимальная доза, указанная выше, тогда как в других случаях может
15 потребоваться превышение верхнего предела. При введении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение дня.

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

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

30 Элементы таких комбинаций могут вводиться (зависимо или независимо) методами, привычными для специалиста в данной области, и так же, как они используются в монотерапии, например, перорально, энтерально, парентерально (например, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно, чрескожно или путем подкожной инъекции или имплантата), назально, вагинально, ректально

или местным путем введения, и могут быть составлены, по отдельности или вместе, в подходящих стандартных дозированных препаратах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для каждого пути введения.

5 Комбинации можно вводить в виде терапевтически эффективных однократных или разделенных суточных доз. Активные компоненты комбинаций можно вводить в таких дозах, которые терапевтически эффективны при монотерапии, или в таких дозах, которые ниже доз, используемых при монотерапии, но когда комбинация приводит к желаемому (совместному)
10 терапевтически эффективному количеству.

Однако, когда комбинированное использование двух или более активных веществ или компонентов приводит к синергетическому эффекту, также можно уменьшить количество одного, нескольких или всех вводимых веществ или компонентов, при этом все еще достигая желаемого терапевтического действия.
15 Это может быть полезно, например, для предотвращения, ограничения или уменьшения любых нежелательных побочных эффектов, связанных с использованием одного или нескольких веществ или компонентов, когда они используются в их обычных количествах, при этом все еще получая желаемый фармакологический или терапевтический эффект.

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

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

30 Фармацевтические композиции для совместного введения или использования в комбинации также могут быть предоставлены в форме набора.

Таким образом, в другом аспекте изобретение также относится к набору, содержащему:

- первую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую соединение формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и
- 5 • вторую фармацевтическую композицию или лекарственную форму, содержащую другое фармакологически активное вещество и необязательное, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

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

Медицинское использование – методы лечения

Показания – группы пациентов

Настоящее изобретение в основном направлено на ингибиторы RAS G12C, в частности на соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) и (Ie*) (включая все их варианты осуществления), которые потенциально пригодны для лечения и/или профилактики заболеваний и/или состояний, опосредованных мутациями RAS G12C, например, и предпочтительно KRAS G12C, NRAS G12C и HRAS G12C.

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

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

В ещё одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, опосредованного мутациями RAS G12C.

В ещё одном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства

для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, опосредованного мутациями RAS G12C.

В ещё одном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, опосредованного мутациями RAS G12C, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

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

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

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

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

В ещё одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в обеспечении ингибирующего действия на мутантный G12C RAS.

В ещё одном аспекте изобретение относится к применению соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для применения в обеспечении ингибирующего действия на мутантный G12C RAS.

В ещё одном аспекте изобретение относится к способу обеспечения ингибирующего действия на мутантный РАС G12C, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

Другой аспект основан на выявлении связи между статусом мутации G12C у пациента и потенциальной восприимчивостью к лечению соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*). Ингибитор RAS G12C, такой как соединение формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), затем может быть успешно использован для лечения пациентов с мутациями KRAS G12C, HRAS G12C или NRAS G12C, которые могут быть устойчивыми к другим методам лечения. Таким образом, это предоставляет возможности, методы и инструменты для отбора пациентов для лечения соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), особенно пациентов, больных раком. Отбор основан на том, обладают ли подлежащие лечению опухолевые клетки геном KRAS, HRAS или NRAS дикого типа или мутантным G12C. Таким образом, статус гена G12C KRAS, HRAS или NRAS можно использовать в качестве биомаркера для указания того, что выбор лечения соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) может быть выгодным.

Согласно одному аспекту предложен способ выбора пациента для лечения соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), где способ включает следующее:

- предоставление образца, содержащего опухолевые клетки, от пациента;
- определение того, кодирует ли ген RAS в образце, содержащем опухолевые клетки пациента, белок KRAS, HRAS или NRAS дикого типа (глицин в положении 12) или мутантный (цистеин в положении 12); и
- выбор пациента для лечения соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), основанный на вышеприведенном.

Способ может включать или исключать фактический этап выделения образца пациента.

В одном аспекте, пациента выбирают для лечения с помощью соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, если ДНК опухолевых клеток имеет мутантный ген KRAS G12C.

5 В другом аспекте, пациента выбирают для лечения с помощью соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, если ДНК опухолевых клеток имеет мутантный ген HRAS G12C.

В другом аспекте, пациента выбирают для лечения с помощью соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, если ДНК опухолевых клеток имеет мутантный ген NRAS G12C.

10 В соответствии с другим аспектом, обеспечивают соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении рака с опухолевыми клетками, содержащими мутантный ген RAS G12C.

15 В соответствии с другим аспектом, обеспечивают соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении рака с опухолевыми клетками, содержащими мутантный ген KRAS G12C.

20 В соответствии с другим аспектом, обеспечивают соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении рака с опухолевыми клетками, содержащими мутантный ген HRAS G12C.

25 В соответствии с другим аспектом, обеспечивают соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении рака с опухолевыми клетками, содержащими мутантный ген NRAS G12C.

30 В соответствии с другим аспектом, обеспечивают способ лечения рака с опухолевыми клетками, несущими мутантный ген RAS G12C, который включает введение эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

В соответствии с другим аспектом, обеспечивают способ лечения рака с опухолевыми клетками, несущими мутантный ген KRAS, HRAS или NRAS G12C, который включает введение эффективного количества соединения

формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли.

Определение того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может быть предпринято 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 человеческого KRAS, HRAS или NRAS дикого типа известна в данной области техники. Методы обнаружения мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Эти методы включают, но не ограничиваются следующими: анализы полиморфизма длины рестрикционных фрагментов полимеразной цепной реакции (PCR-RFLP), анализы полиморфизма конформации одноцепочечной полимеразной цепной реакции (PCR-SSCP), анализы PCR в реальном времени, PCR-секвенирование, анализы мутантной аллель-специфической PCR-амплификации (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймеров, электрофорез, анализы лигирования олигонуклеотидов, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы плавления высокого разрешения и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают на наличие мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS с помощью PCR в реальном времени. В PCR в реальном времени используют флуоресцентные зонды, специфичные к мутации KRAS, HRAS или NRAS G12C. При наличии мутации происходит связывание зонда и обнаруживается флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию KRAS, HRAS или NRAS G12C идентифицируют с использованием метода прямого секвенирования конкретных областей (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. Этот метод позволит выявить все возможные мутации в секвенируемой области. Методы обнаружения мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области техники. Эти методы включают, но не ограничиваются следующими: детектирование мутанта KRAS, HRAS или NRAS с использованием связывающего агента (например, антитела), специфичного к мутантному белку, электрофорез белка, вестерн-блоттинг и прямое секвенирование пептидов.

Методы определения того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, могут использовать различные образцы. В некоторых вариантах осуществления образец берут у субъекта, имеющего опухоль или злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец свежей опухоли/злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/злокачественного новообразования. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный формалином образец, залитый парафином. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывают до клеточного лизата. В некоторых вариантах осуществления образец обрабатывается до ДНК или РНК. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой жидкую биопсию, и тест проводят на образце крови для поиска раковых клеток из опухоли, которые циркулируют в крови, или фрагментов ДНК из опухолевых клеток, которые находятся в крови.

Заболевание/состояние/рак/опухоли/раковые клетки, которые необходимо лечить/предотвратить с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применением, как определено и описано в настоящем документе (выше и ниже), выбирают из группы, которая состоит из следующих: рак поджелудочной железы, рак легких, рак прямой кишки, холангиокарцинома, аппендикулярный рак, множественная миелома, меланома, рак матки, эндометриальный рак, рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак желудка, рак шейки матки, плоскоклеточный рак головы и шеи, диффузная В-крупноклеточная лимфома, рак пищевода, хронический лимфоцитарный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, глиобластома, рак почек и саркомы.

Заболевание/состояние/рак/опухоли/раковые клетки, которые необходимо лечить/предотвратить с помощью соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применением, как определено и описано в настоящем документе (выше и ниже), выбирают из группы, которая состоит из следующих: рак поджелудочной железы, рак легких (предпочтительно

немелкоклеточный рак легких (NSCLC)), холангиокарцинома и рак прямой кишки.

Особенно предпочтительно, злокачественное новообразование, подлежащее лечению/предотвращению с помощью соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии со способами и применением, как определено и описано в настоящем документе (выше и ниже), выбирают из группы, которая состоит из следующих:

- аденокарцинома легкого (предпочтительно немелкоклеточный рак легких (NSCLC)) с мутацией KRAS G12C;
- колоректальная аденокарцинома с мутацией KRAS G12C;
- аденокарцинома поджелудочной железы (предпочтительно аденокарцинома протоков поджелудочной железы (PDAC)) с мутацией KRAS G12C.

Кроме того, следующие виды рака, опухоли и другие пролиферативные заболевания можно лечить соединениями формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемой солью, не ограничиваясь этим. Варианты применения, способы лечения, методы, применения, соединения для применения и фармацевтические композиции для применения, раскрытые в настоящем документе (выше и ниже), применяют для лечения заболеваний / состояний / рака / опухолей, которые (т.е. соответствующие клетки) содержат мутацию RAS G12C (предпочтительно мутацию KRAS G12C) или были идентифицированы как несущие мутацию RAS G12C (предпочтительно мутацию KRAS G12C), как описано и/или указано в настоящем документе:

рак/опухоли/карциномы головы и шеи: например, опухоли/карциномы/рак полости носа, придаточных пазух носа, носоглотки, полости рта (включая губу, десну, альвеолярный отросток, ретромолярный треугольник, дно рта, язык, твердое нёбо, щечную слизистую оболочку), ротоглотки (включая основание языка, миндалины, ворсинки миндалин, мягкое нёбо, миндалины, стенку глотки), среднего уха, гортани (включая надгортанную, голосовую и подсвязочную области, голосовые связки), гортаноглотки, слюнных желез (включая малые слюнные железы);

рак/опухоли/карциномы легких: например, немелкоклеточный рак легких (NSCLC) (плоскоклеточный рак, веретенкоклеточный рак, аденокарцинома, крупноклеточный рак, светлоклеточный рак, бронхиоальвеолярный рак), мелкоклеточный рак легких (SCLC) (овсяно-клеточный рак, промежуточный клеточный рак, комбинированный овсяно-клеточный рак);

новообразования средостения: например, нейрогенные опухоли (включая нейрофибром, неврилемому, злокачественную шванному, нейросаркому, ганглионейробластому, ганглионеврому, нейробластому, феохромоцитому, параганглиому), герминогенные опухоли (включая семиному, тератому, несеминому), опухоли тимуса (включая тимому, тимолипому, карциному тимуса, карциноид тимуса), мезенхимальные опухоли (в том числе фиброма, фибросаркома, липома, липосаркома, миксома, мезотелиома, лейомиома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, ксантогранулема, мезенхимома, гемангиома, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитомы, лимфангиомиома, лимфангиоперицитомы, лимфангиомиома);

рак/опухоли/карциномы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): например, опухоли/карциномы/рак пищевода, желудка (рак желудка), поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей (включая гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), например, детскую ГЦК, фибролампеллярную ГЦК, ассоциированную ГЦК, веретенкоклеточную ГЦК, светлоклеточную ГЦК, гигантоклеточную ГЦК, карциносаркому ГЦК, склерозирующую ГЦК; гепатобластому; холангиокарциному; холангиоцеллюлярную карциному; цистаденокарциному печени; ангиосаркому, гемангиоэндотелиому, лейомиосаркому, злокачественную шванному, фибросаркому, опухоль Клацкина), желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков, тонкой кишки (включая двенадцатиперстную, тощую, подвздошную), толстой кишки (включая слепую кишку, ободочную кишку, прямую кишку, задний проход; рак прямой кишки, опухоль желудочно-кишечной стромы (GIST)), мочеполовой системы (включая почки, например, почечную лоханку, почечную клеточную карциному (RCC), нефробластому (опухоль Вильмса)), гипернефрому, опухоль Гравица; мочеточник; мочевой пузырь, например, урахальный рак, уротелиальный рак; уретру, например, дистальный, бульбомембранозный, простатический отдел уретры; предстательную железу (андрогензависимая, андрогеннезависимая,

кастрационно-резистентная, гормоннезависимая, гормонорефрактерная),
половой член);

рак/опухоли/карцинома яичка: например, семиномы, несеминомы,
гинекологический рак/опухоли/карциномы: например,

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

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

рак/опухоли/рак эндокринной системы: например, опухоли/карциномы/рак
15 эндокринных желез, щитовидной железы (карциномы/опухоли щитовидной
железы; папиллярные, фолликулярные, анапластические, медуллярные),
паращитовидной железы (паращитовидная карцинома/опухоль), коры
надпочечников (адrenalовая корковая карцинома/опухоли), гипофиза (включая
пролактиному, краниофарингиому), вилочковой железы, надпочечников,
20 шишковидной железы, каротидного тела, опухоли островковых клеток,
параганглия, эндокринные опухоли поджелудочной железы (РЕТ;
нефункциональные РЕТ, ППРома, гастринома, инсулинома, ВИРома ,
глюкагонома, соматостатинома, GRРома, АСТРома), карциноидные опухоли;

саркомы мягких тканей: например, фибросаркома, фиброзная
25 гистиоцитома, липосаркома, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, ангиосаркома,
лимфангиосаркома, саркома Капоши, гломусная опухоль, гемангиоперицитома,
синовиальная саркома, гигантоклеточная опухоль сухожильного влагалища,
солитарная фиброзная опухоль плевры и брюшины, диффузная мезотелиома,
злокачественная опухоль оболочки периферических нервов (MPNST),
30 зернистоклеточная опухоль, светлоклеточная саркома, меланоцитарная
шваннома, плексосаркома, нейробластома, ганглионейробластома,
нейроэпителиома, экстраклеточная саркома Юинга, параганглиома,
экстраклеточная хондросаркома, экстраклеточная остеосаркома, мезенхимома,

альвеолярная мягкотканная саркома, эпителиоидная саркома, экстраренальная рабдоидная опухоль, десмопластическая мелкоклеточная опухоль;

саркомы кости: например, миелома, ретикулярно-клеточная саркома, хондросаркома (в том числе центральная, периферическая, светлоклеточная, мезенхимальная хондросаркома), остеосаркома (в том числе паростальная, периостальная, высокодифференцированная поверхностная, мелкоклеточная, радиационно-индуцированная остеосаркома, саркома Педжета), опухоль Юинга, злокачественная гигантоклеточная опухоль, адамантинома, (фиброзная) гистиоцитома, фибросаркома, хордома, мелкокруглоклеточная саркома, гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитомы, остеохондрома, остеоид-остеома, остеобластома, эозинофильная гранулема, хондробластома;

мезотелиома: например, мезотелиома плевры, мезотелиома брюшины;

рак кожи: например, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, карцинома Меркеля, меланома (в том числе кожная, поверхностно-распространяющаяся, злокачественное лентиго, акрально-лентигинозная, узловая, внутриглазная меланома), актинический кератоз, рак век;

новообразования центральной нервной системы и головного мозга: например, астроцитомы (церебральные, мозжечковые, диффузные, фибриллярные, анапластические, пилоцитарные, протоплазматические, гемистоцитарные), глиобластомы, глиомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, эпендимомы, эпендимобластомы, опухоли сосудистого сплетения, медуллобластомы, менингиомы, шванномы, гемангиобластомы, гемангиомы, гемангиоперицитомы, невромы, ганглионевромы, нейробластомы, ретинобластомы, невриномы (например, акустические), опухоли оси позвоночника;

лимфомы и лейкомии: например, В-клеточные неходжкинские лимфомы (NHL) (включая мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), лимфоплазмоцитоидную лимфому (LPL), мантийно-клеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную лимфому (DLCL), лимфому Беркитта (BL)), Т-клеточные неходжкинские лимфомы (включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), Т-клеточный лейкоз/лимфому взрослых (ATLL), кожную Т-клеточную лимфому (CTCL), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL)), лимфобластная Т-клеточная лимфома (Т-LBL), Т-клеточная лимфома взрослых, лимфобластная В-клеточная

лимфома (B-LBL), иммуноцитома, хроническая В-клеточная лейкемия (B-CLL), хроническая Т-клеточная лейкемия (T-CLL) В-клеточная малая лимфоцитарная лимфома (B-SLL), кожная Т-клеточная лимфома (CTLC), первичная лимфома центральной нервной системы (PCNSL), иммунобластома, болезнь Ходжкина (HD) (включая HD с преобладанием узловых лимфоцитов (NLPHD), HD с узловым склерозом (NSHD), HD со смешанной клеточностью (MCHD), классический HD с высоким содержанием лимфоцитов, HD с обедненным лимфоцитом (LDHD)), большой гранулярный лимфоцитарный лейкоз (LGL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелогенный/миелоидный лейкоз (AML), острый лимфатический/лимфобластный лейкоз (ALL), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный/лимфатический лейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), волосатоклеточный лейкоз, хронический миелогенный/миелоидный лейкоз (CML), миелома, плазмоцитома, множественная миелома (MM), плазмоцитома, миелодиспластические синдромы (MDS), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML);

злокачественные новообразования неизвестной первичной локализации (CUP).

Подразумевается, что все упомянутые выше виды рака/опухоли/карциномы, характеризующиеся их специфическим расположением/происхождением в организме, включают как первичные опухоли, так и метастатические опухоли, происходящие от них.

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

эпителиальные злокачественные новообразования, например,

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

неэпителиальные виды рака, например, саркомы (фибросаркома, хондросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, гемангиосаркома, гигантоклеточная саркома, лимфосаркома, фиброзная гистиоцитома, липосаркома, ангиосаркома, лимфангиосаркома, нейрофибросаркома), лимфома, меланома, герминогенные опухоли, гематологические новообразования, смешанные и недифференцированные карциномы.

Соединения изобретения могут быть использованы в терапевтических схемах в контексте лечения первой линии, второй линии или любой другой линии лечения.

Соединения изобретения могут быть использованы для профилактики, кратковременного или длительного лечения вышеупомянутых заболеваний/состояний/раков/опухолей, необязательно также в сочетании с лучевой терапией и/или хирургией.

Способы лечения, способы, применения и соединения для применения, раскрытые в настоящем документе (выше и ниже), могут быть выполнены с любым соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, как раскрыто или определено в настоящем документе, и с любой фармацевтической композицией или набором, содержащим соединение формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*) – или его фармацевтически приемлемую соль (каждый включает все отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*)).

Комбинированное лечение

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

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

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

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

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

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

В ещё одном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**, или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества одного или нескольких других фармакологически активных веществ, где соединение формулы **(I)**, **(I*)**, **(Ib)**, **(Ib*)**, **(Ic)**, **(Ic*)**, **(Id)**, **(Id*)**, **(Ie)** или **(Ie*)**,

или его фармацевтически приемлемую соль, вводят одновременно, параллельно, последовательно, подряд, поочерёдно или отдельно с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В ещё одном аспекте изобретение относится к способу лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества ингибитора RAS G12C (предпочтительно ингибитора KRAS G12C), или его фармацевтически приемлемой соли, и терапевтически эффективного количества одного или нескольких других фармакологически активных веществ, где ингибитор RAS G12C (предпочтительно ингибитор KRAS G12C), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

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

В ещё одном аспекте изобретение относится к ингибитору RAS G12C (предпочтительно ингибитору KRAS G12C), или его фармацевтически приемлемой соли, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, где ингибитор RAS G12C (предпочтительно ингибитор KRAS G12C), или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

В ещё одном аспекте изобретение относится к набору, который включает следующее:

- первая фармацевтическая композиция или лекарственная форма, которая включает соединение формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемую соль, и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и

- вторая фармацевтическая композиция или лекарственная форма, которая включает другое фармакологически активное вещество, и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ,

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

10 В одном аспекте такой набор для применения включает третью фармацевтическую композицию или лекарственную форму, которая включает третью фармацевтическую композицию или лекарственную форму, которая включает ещё одно другое фармакологически активное вещество, и, необязательно, одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

15 В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (*m.e.* составляющие партнеры) комбинаций, наборов, применений, способов и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят одновременно.

20 В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (*m.e.* составляющие партнеры) комбинаций, наборов, применений, способов и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят параллельно.

25 В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (*m.e.* составляющие партнеры) комбинаций, наборов, применений, способов и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят последовательно.

30 В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (*m.e.* составляющие партнеры) комбинаций, наборов, применений, способов и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят подряд.

В дополнительном варианте осуществления изобретения компоненты (*m.e.* составляющие партнеры) комбинаций, наборов, применений, способов и соединения для применения в соответствии с изобретением (включая все варианты осуществления) вводят поочерёдно.

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

5 Фармакологически активное(ые) вещество(а) для применения вместе/в комбинации с ингибитором RAS G12C (предпочтительно ингибитором KRAS G12C) и/или для применения вместе/в комбинации с соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, (включая все отдельные варианты осуществления или общие
10 подмножества соединений (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*)), или в медицинских целях, применениях, способах лечения и/или предотвращения, как указано в данном документе (выше и ниже), можно выбрать из одного или нескольких из следующих (предпочтительно одного или двух дополнительных фармакологически активных веществ, используемых во
15 всех этих вариантах осуществления):

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

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

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

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

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

e. ингибиторы мутантного EGFR;

f. ингибитор HER2 с мутациями экзона 20;

30 g. предпочтительный необратимым ингибитором является афатиниб;

h. предпочтительным антителом к EGFR является цетуксимаб.

2. ингибитор MEK и/или их мутантов

a. например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб, BI 3011441;

- b. предпочтительными являются траметиниб и BI 3011441;
- c. наиболее предпочтительным является BI 3011441;
- d. ингибитор MEK, как описано в WO 2013/136249;
- e. ингибитор MEK, как описано в WO 2013/136254

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

- a. например, BAY-293, BI-3406, BI 1701963;
- 10 b. предпочтительными являются BI-3406 и BI 1701963;
- c. наиболее предпочтительным является BI 1701963;
- d. ингибитор SOS1, как описано в WO 2018/115380;
- e. ингибитор SOS1, как описано в WO 2019/122129;
- f. ингибитор SOS1, как описано в WO 2020/180768, WO 2020/180770, WO

15 2018/172250 и WO 2019/201848.

4. онколитический вирус

5. вакцина RAS

- a. например, TG02 (Targovax).

6. ингибитор клеточного цикла

- 20 a. например, ингибиторы CDK4/6 и/или любых их мутантов
- i. например, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб, трилациклиб, PF-06873600;
- ii. предпочтительными являются палбоциклиб и абемациклиб;
- iii. наиболее предпочтительным является абемациклиб.

- 25 b. например, алкалоиды барвинка

- i. например, винорелбин.

- c. например, ингибиторы киназы Аврора и/или любых её мутантов

- i. например, алисертиб, барасертиб.

7. ингибитор PTK2 (= FAK) и/или любых их мутантов

- 30 a. например, TAE226, BI 853520.

8. ингибитор SHP2 и/или любых их мутантов

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

9. ингибитор PI3 киназы (= PI3K) и/или любых её мутантов

- a. например, ингибиторы PI3Kα и/или любых её мутантов

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

10. ингибитор FGFR1 и/или FGFR2 и/или FGFR3 и/или любых их мутантов

5 а. например, понатиниб, инфигратиниб, нинтеданиб.

11. ингибитор AXL и/или любых их мутантов

12. таксан

а. например, паклитаксел, наб-паклитаксел, доцетаксел;

б. предпочтительным является паклитаксел.

10 **13. соединение, содержащее платину**

а. например, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин

б. предпочтительным является оксалиплатин.

14. антиметаболит

а. например, 5-фторурацил, капецитабин, флоксуридин, цитарабин,
15 гемцитабин, пеметрексед, комбинация трифлуридина и типирацила (= TAS102);
б. предпочтительным является 5-фторурацил.

15. иммунотерапевтическое средство

а. например, ингибитор контрольной точки иммунитета

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

ii. предпочтительным является анти-PD1 mAb;

iii. например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб, тислелизумаб,
атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, пидилизумаб, PDR-001 (=спартализумаб),
AMG-404, эзабенлимаб;

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

v. наиболее предпочтительным является эзабенлимаб, пембролизумаб и
ниволумаб.

16. ингибитор топоизомеразы

30 а. например, иринотекан, липосомальный иринотекан (nal-IRI), топотекан,
этопозид;

б. наиболее предпочтительным является иринотекан и липосомальный
иринотекан (nal-IRI).

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

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

18. ингибитор mTOR

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

19. эпигенетический регулятор

а. например, ингибитор BET

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

ii. предпочтительным является BI 894999.

20. ингибитор IGF1/2 и/или IGF1-R и/или любых их мутантов

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

21. ингибитор киназы семейства Src и/или любых её мутантов

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

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

в. например, ингибитор киназы подсемейства Frk и/или любых её мутантов, т.е. ингибитор Frk и/или любых их мутантов;

д. например, дазатиниб, понатиниб, бозутиниб, вандетаниб, KX-01, саракатиниб, KX2-391, SU 6656, WH-4-023.

22. регулятор апоптоза

а. например, ингибитор MDM2, например, ингибитор взаимодействия p53 (предпочтительно функциональных p53, наиболее часто встречающихся p53) и MDM2 и/или любых их мутантов;

i. например, HDM-201, NVP-CGM097, RG-7112, MK-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115, BI 907828;

- ii. предпочтительными являются HDM-201, RG-7388, AMG-232 и BI 907828;
- iii. наиболее предпочтительным является BI 907828;
- iv. ингибитор MDM2, как описано в WO 2015/155332;
- v. ингибитор MDM2, как описано в WO 2016/001376;
- 5 vi. ингибитор MDM2, как описано в WO 2016/026937;
- vii. ингибитор MDM2, как описано в WO 2017/060431;
- b. например, ингибитор PARP;
- c. например, ингибитор MCL-1;
- i. например, AZD-5991, AMG-176, AMG-397, S64315, S63845, A-1210477;

23. ингибитор c-MET и/или любых их мутантов

- a. например, саволитиниб, кабозантиниб, форетиниб;
- b. антитела MET, например, эмибетузумаб, амивантамаб;

24. ингибитор ERK и/или любых их мутантов

- a. например, уликсертиниб, LTT462;

25. ингибитор фарнезилтрансферазы и/или любых её мутантов

- a. например, типифарниб;

В дополнительном варианте осуществления (объединенного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, одно другое фармакологически активное вещество вводят до, после или вместе с соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, где указанным одним другим фармакологически активным веществом является:

- ингибитор SOS1; или
- BI 1701963; или
- ингибитор MEK; или
- траметиниб, или
- BI 3011441; или
- антитело анти-PD-1; или
- эзабенлимаб; или
- цетуксимаб; или
- афатиниб; или
- стандарт медицинской помощи (SoC) по данному показанию; или
- ингибитор киназы PI3.

В дополнительном варианте осуществления (объединенного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, одно другое фармакологически активное вещество вводят в комбинации с соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, где указанным одним другим фармакологически активным веществом является:

- ингибитор SOS1; или
- BI 1701963; или
- ингибитор MEK; или
- траметиниб; или
- BI 3011441; или
- антитело анти-PD-1; или
- эзабенлимаб; или
- цетуксимаб; или
- афатиниб; или
- стандарт медицинской помощи (SoC) по данному показанию; или
- ингибитор киназы PI3.

В ещё одном аспекте (объединенного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, два других фармакологически активных вещества вводят до, после или вместе с соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, где указанные два других фармакологически активных вещества представляют собой:

- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963); или
- траметиниб и ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963); или
- антитело анти-PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и антитело анти-LAG-3; или
- антитело анти-PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963); или
- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и ингибитор, выбранный из группы, которая состоит из следующих: ингибитор EGFR и/или ингибитор ErbB2 (HER2) и/или ингибитор любых их мутантов; или

- ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963) и ингибитор, выбранный из группы, которая состоит из следующих: ингибитор EGFR и/или ингибитор ErbB2 (HER2) и/или ингибитор любых их мутантов; или

- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и афатиниб; или
- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и цетуксимаб; или
- траметиниб и афатиниб; или
- траметиниб и цетуксимаб; или
- ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963) и афатиниб; или
- ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963) и цетуксимаб.

В ещё одном аспекте (объединенного) применения и способа (например, способа лечения и/или предотвращения), как описано выше, два других фармакологически активных вещества вводят в комбинации с соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, где указанные два других

фармакологически активных вещества представляют собой:

- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963); или
- траметиниб и ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963); или
- антитело анти-PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и антитело анти-LAG-3; или

- антитело анти-PD-1 (предпочтительно эзабенлимаб) и ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963); или

- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и ингибитор, выбранный из группы, которая состоит из следующих: ингибитор EGFR и/или ингибитор ErbB2 (HER2) и/или ингибитор любых их мутантов; или

- ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963) и ингибитор, выбранный из группы, которая состоит из следующих: ингибитор EGFR и/или ингибитор ErbB2 (HER2) и/или ингибитор любых их мутантов; или

- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и афатиниб; или
- ингибитор MEK (предпочтительно BI 3011441) и цетуксимаб; или
- траметиниб и афатиниб; или
- траметиниб и цетуксимаб; или
- ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963) и афатиниб; или

- ингибитор SOS1 (предпочтительно BI 1701963) и цетуксимаб.

Дополнительные фармакологически активные вещества, которые также можно использовать вместе/в комбинации с соединением формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой солью, (включая все отдельные варианты осуществления или общие подмножества соединений (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*)) или в медицинских целях, применении, способах лечения и/или предотвращения, как определено в данном документе (выше и ниже), включают, не ограничиваясь следующими: гормоны, аналоги гормонов и антигормоны (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, флутамид, нилутамид, бикалутамид, аминоклутетимид, ципротерона ацетат, финастерид, бусерелина ацетат, флудрокортисон, флуоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид), ингибиторы ароматазы (например, анастрозол, летрозол, лиарозол, ворозол, экземестан, атаместан), агонисты и антагонисты LHRH (например, гозерелина ацетат, лупролид), ингибиторы факторов роста и/или их соответствующих рецепторов (факторы роста, такие как, например, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF), эпидермальный фактор роста человека (HER, например, HER2, HER3, HER4) и гепатоцитарный фактор роста (HGF) и/или их соответствующие рецепторы), ингибиторами являются, например, антитела к факторам роста, антитела к рецепторам факторов роста и ингибиторы тирозинкиназы, такие как, например, цетуксимаб, гефитиниб, афатиниб, нинтеданиб, иматиниб, лапатиниб, бозутиниб, бевацизумаб и трастузумаб); антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил (5-FU), аналоги рибонуклеозидов и дезоксирибонуклеозидов, капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ara C), флударабин); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как доксорубин, доксил (пегилированный липосомальный доксорубин гидрохлорид, миоцет (непегилированный липосомальный доксорубин), даунорубин, эпирубин и идарубин, митомицин-С, блеомицин, дактиномицин, пликамицин, стрептозоцин); производные платины (например,

цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, эстрамустин, меклоретамин, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, дакарбазин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид, нитрозомочевины, такие как кармустин и ломустин, тиотепа); антимитотические агенты (например, алкалоиды барвинка, такие как, например, винбластин, виндезин, винорелбин и винкристин; и таксаны, такие как паклитаксел, доцетаксел); ингибиторы ангиогенеза (например, тасквинимод), ингибиторы тубулина; ингибиторы синтеза ДНК, ингибиторы PARP, ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и этопофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон), ингибиторы серин/треонинкиназы (например, ингибиторы PDK 1, ингибиторы Raf, ингибиторы A-Raf, ингибиторы B-Raf, ингибиторы C-Raf, ингибиторы mTOR, ингибиторы mTORC1/2, ингибиторы PI3K, ингибиторы PI3K α , двойные ингибиторы mTOR/PI3K, ингибиторы STK 33, ингибиторы АКТ, ингибиторы PLK 1, ингибиторы CDK, ингибиторы киназы Аугога), ингибиторы тирозинкиназы (например, ингибиторы PTK2/FAK), ингибиторы взаимодействия белок-белок (например, ингибиторы IAP/миметики SMAC, Mcl-1, MDM2/MDMX), ингибиторы MEK, ингибиторы ERK, ингибиторы FLT3, ингибиторы BRD4, ингибиторы IGF-1R , агонисты TRAILR2, ингибиторы Bcl-xL, ингибиторы Bcl-2 (например, венетоклакс), ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL, ингибиторы рецептора ErbB, ингибиторы BCR-ABL, ингибиторы ABL, ингибиторы Src, аналоги рапамицина (например, эверолимус, темсиролимус, ридафоролимус, сиролимус), ингибиторы синтеза андрогенов, ингибиторы рецепторов андрогенов, ингибиторы DNMT, ингибиторы HDAC, ингибиторы ANG1/2, ингибиторы CYP17, радиофармацевтические препараты, протеасомные ингибиторы (например, карфилзомиб), иммунотерапевтические агенты, такие как ингибиторы иммунных контрольных точек (например, CTLA4, PD1, PD-L1, PD-L2, LAG3 и TIM3, связывающие молекулы/иммуноглобулины, такие как, например, ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб), ADCC (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность) энхансеры (например, анти-CD33-антитела, анти-CD37-антитела, анти-CD20-антитела), активаторы Т-клеток (например, биспецифические активаторы Т-клеток (BiTEs®), такие как, например, CD3 x BCMA, CD3 x CD33, CD3 x CD19), PSMA x CD3), противоопухолевые вакцины и различные химиотерапевтические средства, такие как амифостин, анагрелид, клодронат, филграстин, интерферон,

интерферон альфа, лейковорин, прокарбазин, левамизол, месна, митотан, памидронат и порфимер.

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

В этом контексте «комбинация» или «объединенный» в значении этого изобретения включает, без ограничения, продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного активного ингредиента, и включает как фиксированные, так и нефиксированные (например, свободные) комбинации (включая наборы) и использования, как например, одновременное, параллельное, последовательное, подряд, чередующееся или раздельное использование компонентов или ингредиентов. Термин «фиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты вводят пациенту одновременно в виде одной единицы или дозировки. Термин «нефиксированная комбинация» означает, что активные ингредиенты вводятся пациенту в виде отдельных единиц одновременно, совместно или последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни соединения в организме пациента.

Введение соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, и одного или нескольких других фармакологически активных веществ может иметь место путем совместного введения активных компонентов или ингредиентов, как например, путем введения их одновременно или совместно в одну или в две или более отдельные формы или лекарственные формы. В качестве альтернативы

введение соединения формулы (I), (I*), (Ib), (Ib*), (Ic), (Ic*), (Id), (Id*), (Ie) или (Ie*), или его фармацевтически приемлемой соли, и одного или нескольких других фармакологически активных веществ может иметь место путем введение активных компонентов или ингредиентов последовательно или попеременно, как

5 например, в двух или более отдельных составах или лекарственных формах.

Например, одновременное введение включает введение практически в одно и то же время. Эта форма введения также может называться «сопутствующим» введением. Параллельное введение включает введение активных агентов в течение одного и того же общего периода времени, например, в один и тот же

10 день (дни), но не обязательно в одно и то же время. Чередующееся введение включает введение одного агента в течение периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, с последующим введением другого агента (агентов) в течение последующего периода времени, например, в течение нескольких дней или недели, и затем повторяющийся паттерн за один или

15 несколько циклов. Последовательное введение или введение подряд включает введение одного агента в течение первого периода времени (например, в течение нескольких дней или недель) с использованием одной или нескольких доз с последующим введением другого агента (агентов) в течение второго и/или дополнительного периода времени (например, в течение нескольких дней или

20 недель) с использованием одной или нескольких доз. Также может быть использован перекрывающийся график, который включает введение активных агентов в разные дни в течение периода лечения, не обязательно в соответствии с регулярной последовательностью. Также могут использоваться вариации этих общих рекомендаций, например, в зависимости от используемых агентов и

25 состояния субъекта.

Определения

Терминам, не определенным здесь конкретно, следует придавать значения, которые им придавал бы специалист в данной области техники в свете описания и контекста. Однако при использовании в описании, если не указано иначе,

30 следующие термины имеют указанное значение и соблюдаются следующие соглашения:

Использование префикса C_{x-y} , где x и y каждый представляют собой положительное целое число ($x < y$), указывает на то, что структура цепи или кольца или комбинация структуры цепи или кольца в целом, как указано и

упомянуто в прямой связи, может состоять из максимум **у** и минимум **х** атомов углерода.

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

Указание числа атомов углерода в группах, состоящих из комбинации структуры углеродной цепи и углеродного кольца (например, циклоалкилалкил, арилалкил), относится к общему числу атомов углерода всех членов углеродного кольца и углеродной цепи. Очевидно, что структура кольца состоит как минимум из трех членов.

Как правило, для групп, включающих две или более подгрупп (например, гетероарилалкил, гетероциклилалкил, циклоалкилалкил, арилалкил), последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель арил-С₁₋₆алкил означает арильную группу, которая присоединена к С₁₋₆алкильной группе, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

В таких группах, как НО, Н₂Н, (О)S, (О)₂S, NC (циано), НООС, F₃С или т.п., специалист в данной области техники может увидеть точки присоединения радикала к молекуле из свободных валентностей самой группы.

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

Термин "С₁₋₅алкил" включает, например, Н₃С-, Н₃С-СН₂-, Н₃С-СН₂-СН₂-, Н₃С-СН(СН₃)-, Н₃С-СН₂-СН₂-СН₂-, Н₃С-СН₂-СН(СН₃)-, Н₃С-СН(СН₃)-СН₂-, Н₃С-С(СН₃)₂-, Н₃С-СН₂-СН₂-СН₂-СН₂-, Н₃С-СН₂-СН₂-СН(СН₃)-, Н₃С-СН₂-СН(СН₃)-СН₂-, Н₃С-СН(СН₃)-СН₂-СН₂-, Н₃С-СН₂-С(СН₃)₂-, Н₃С-С(СН₃)₂-СН₂-, Н₃С-СН(СН₃)-СН(СН₃)- и Н₃С-СН₂-СН(СН₂СН₃)-.

Дополнительными примерами **алкила** являются метил (Me; -СН₃), этил (Et; -СН₂СН₃), 1-пропил (*n*-пропил; *n*-Pr; -СН₂СН₂СН₃), 2-пропил (*i*-Pr; *изо*-пропил; -СН(СН₃)₂), 1-бутил (*n*-бутил; *n*-Bu; -СН₂СН₂СН₂СН₃), 2-метил-1-пропил (*изо*-бутил; *i*-Bu; -СН₂СН(СН₃)₂), 2-бутил (*втор*-бутил; *sec*-Bu; -СН(СН₃)СН₂СН₃), 2-

метил-2-пропил (*трет*-бутил; *t*-Bu; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (*n*-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил (*изо*-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,2-диметил-1-пропил (*нео*-пентил; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил (*n*-гексил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гептил (*n*-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (*n*-октил), 1-нонил (*n*-нонил); 1-децил (*n*-децил) и т.д.

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

Приведенное выше определение для **алкила** также применяют, если **алкил** является частью другой (объединенный) группы, такой как, например, C_x -**алкиламино** или C_x -**алкилокси**.

Термин **алкилен** также может происходить от **алкила**. **Алкилен** является двухвалентным, в отличие от **алкила**, и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность получается удалением атома водорода в **алкиле**. Соответствующими группами являются, например, $-\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $>\text{CHCH}_3$ и т.д.

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

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

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

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

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

В отличие от **алкила**, **алкенил** состоит как минимум из двух атомов углерода, где по крайней мере два находящихся рядом атома углерода соединены вместе двойной связью $\text{C}=\text{C}$ и атом углерода может быть только частью одной двойной связи $\text{C}=\text{C}$. Если в **алкиле**, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на находящихся рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий **алкенил**.

Примерами **алкенила** являются винил (этилен), проп-1-енил, аллил (проп-2-енил), изопропенил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 2-метил-проп-2-енил, 2-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метиленпропил, пент-1-енил, пент-2-енил, пент-3-енил, пент-4-енил, 3-метил-бут-3-енил, 3-метил-бут-2-енил, 3-метил-бут-1-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил, гекс-5-енил, 2,3-диметил-бут-3-енил, 2,3-диметил-бут-2-енил, 2-метилен-3-метилбутил, 2,3-диметил-бут-1-енил, гекса-1,3-диенил, гекса-1,4-диенил, пента-1,4-диенил, пента-1,3-диенил, бута-1,3-диенил, 2,3-диметилбута-1,3-диен и т.д.

Под общими терминами пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, бутадиенил, пентадиенил, гексадиенил, гептадиенил, октадиенил, нонадиенил, декадиенил и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают

все возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, *т.е.* пропенил включает проп-1-енил и проп-2-енил, бутенил включает бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, 1-метил-проп-1-енил, 1-метил-проп-2-енил и т.д.

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

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

- 10 В отличие от **алкилена**, **алкенилен** состоит по меньшей мере из двух атомов углерода, где по меньшей мере два находящихся рядом атома углерода соединены двойной связью C-C и атом углерода может быть только частью одной двойной связи C-C. Если в **алкилене**, как определено выше, который имеет по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода у находящихся
15 рядом атомов углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий **алкенилен**.

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

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

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

- 30 Приведенное выше определение для **алкенилена** также применяется, когда **алкенилен** является частью другой (объединенной) группы, например, в $HO-C_{x-y}$ **алкениленамино** или H_2N-C_{x-y} **алкениленокси**.

В отличие от **алкила**, **алкинил** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два находящихся рядом атома углерода

соединены тройной связью С-С. Если в **алкиле**, как определено выше, который имеет по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на соседних атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образовывается соответствующий **алкинил**.

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

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

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

Приведенное выше определение для **алкинила** также применяют, если **алкинил** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в C_x -**алкинилами**но или C_x -**алкинило**кси.

В отличие от **алкилена**, **алкинилен** состоит из по меньшей мере двух атомов углерода, где по меньшей мере два находящихся рядом атома углерода соединены тройной связью С-С. Если в **алкилене**, как определено выше, который имеет по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае на соседних атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образовывается соответствующий **алкинилен**.

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

Под общими терминами пропинилен, бутинилен, пентинилен, гексинилен и т.д. без какого-либо дополнительного определения подразумевают все

возможные изомерные формы с соответствующим количеством атомов углерода, т.е. пропинилен включает 1-метилэтинилен, и бутинилен включает 1-метилпропинилен, 2-метилпропинилен, 1,1-диметилэтинилен и 1,2-диметилэтинилен.

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

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

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

Примерами **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)** являются $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}=\text{CF}_2$, $-\text{CCl}=\text{CH}_2$, $-\text{CBr}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ и т.д.
20

От ранее определенного **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)** также производными являются термины **галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен)**. **Галогеналкилен (галогеналкенилен, галогеналкинилен)**, в отличие от **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)**, является двухвалентным и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность образуется путем удаления атома водорода из **галогеналкила (галогеналкенила, галогеналкинила)**.
25

Соответствующие группы, например, представляют собой $-\text{CH}_2\text{F}$ и $-\text{CHF}-$, $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ и $-\text{CHFCHF}-$ или $>\text{CFCH}_2\text{F}$ и т.д.

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

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

Циклоалкил состоит из подгрупп **моноциклического циклоалкила**, **бициклического циклоалкила** и **спиро-циклоалкила**. Кольцевые системы являются насыщенными и образованы присоединенными атомами углерода. В бициклическом циклоалкиле два кольца соединены вместе, так что они имеют в

5 общем по меньшей мере два атома углерода. В спироциклоалкиле один атом углерода (спироатом) принадлежит сразу двум кольцам.

Если **циклоалкил** должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород. **Циклоалкил** сам по себе может быть

10 присоединен в качестве заместителя к молекуле с помощью любого подходящего положения кольцевой системы.

Примерами **циклоалкила** являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил,

15 бицикло[4.3.0]нонил (октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил (декагидронафтил), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил), бицикло[4.1.0]гептил (норкаранил), бицикло[3.1.1]гептил (пинанил), спиро[2.5]октил, спиро[3.3]гептил и т.д.

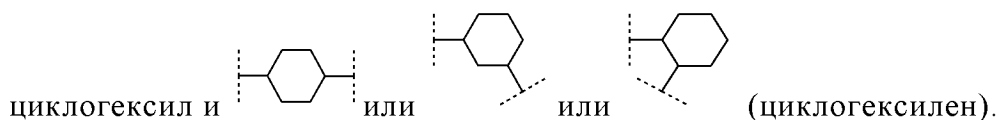
Приведенное выше определение для **циклоалкила** также применяют, если

20 **циклоалкил** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в C_{x-y} **циклоалкиламино**, C_{x-y} **циклоалкилокси** или C_{x-y} **циклоалкилалкиле**.

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

Термин **циклоалкилен** таким образом, может быть получен из ранее

25 определенного **циклоалкила**. **Циклоалкилен**, в отличие от **циклоалкила**, является двухвалентным и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность получается путем удаления атома водорода из **циклоалкила**. Соответствующие группы, например, представляют собой:



Приведенное выше определение для **циклоалкилена** также применяют, если **циклоалкилен** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в $HO-C_{x-y}$ **циклоалкиленамино** или H_2N-C_{x-y} **циклоалкиленокси**.

30

Циклоалкенил состоит из подгрупп **моноциклический циклоалкенил**, **бициклический циклоалкенил** и **спиро-циклоалкенил**. Однако системы являются ненасыщенными, т.е. имеется по меньшей мере одна двойная связь С-С, но нет ароматической системы. Если в **циклоалкиле**, как определено выше, удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, получают соответствующий **циклоалкенил**.

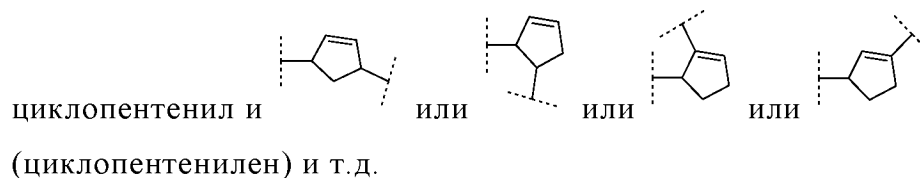
Если **циклоалкенил** должен быть замещен, то замещения могут происходить независимо друг от друга в виде моно- или полизамещений в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород. Сам **циклоалкенил** может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле с помощью любого подходящего положения кольцевой системы.

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

Приведенное выше определение для **циклоалкенила** также применяется, когда **циклоалкенил** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в C_x -**циклоалкениламино**, C_x -**циклоалкенилокси** или C_x -**циклоалкенилалкиле**.

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

Термин **циклоалкенилен**, таким образом, может быть получен из ранее определенного **циклоалкенила**. **Циклоалкенилен**, в отличие от **циклоалкенила**, является двухвалентным и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность получается путем удаления атома водорода из **циклоалкенила**. Соответствующие группы, например, представляют собой:



Приведенное выше определение для **циклоалкенилена** также применяют, если **циклоалкенилен** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в $\text{HO}-\text{C}_x\text{-y}$ **циклоалкениленамино** или $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_x\text{-y}$ **циклоалкениленокси**.

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

Если **арил** должен быть замещенным, то замещения могут происходить независимо друг от друга, в виде моно- или полизамещений в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород. Сам по себе **арил** может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле с помощью любого подходящего положения кольцевой системы.

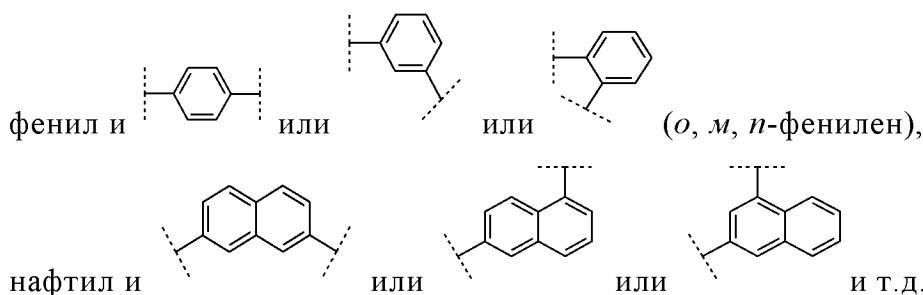
Примерами **арила** являются фенил, нафтил, инданил (2,3-дигидроинденил), инденил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил (1,2,3,4-тетрагидронафтил, тетралинил), дигидронафтил (1,2-дигидронафтил), фторенил и т.д. Наиболее предпочтительным является фенил.

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

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

Термин **арилен** также может происходить из ранее определенного **арила**. **Арилен**, в отличие от арила, является двухвалентным и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность образуется удалением атома водорода из **арила**.

Соответствующие группы, например, представляют собой:



Приведенное выше определение для **арилен** также применяют, если **арилен** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в **НО-ариленамино** или **H₂N-ариленокси**.

Гетероциклил означает кольцевые системы, которые происходят от ранее определенных **циклоалкила**, **циклоалкенила** и **арила** путем замены одной или нескольких групп -CH₂- независимо друг от друга в углеводородных кольцах на группы -O-, -S- или -NH- или путем замены одной или несколько групп =CH- группой =N-, где в общей сложности может присутствовать не более пяти гетероатомов, по меньшей мере один атом углерода должен находиться между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между атомом кислорода и серы, и кольцо в целом должно обладать химической стабильностью. Гетероатомы необязательно могут присутствовать на всех возможных стадиях окисления (сера → сульфоксид -SO-, сульфон -SO₂-; азот → N-оксид). В **гетероциклиле** нет гетероароматического кольца, т.е. ни один гетероатом не входит в состав ароматической системы.

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

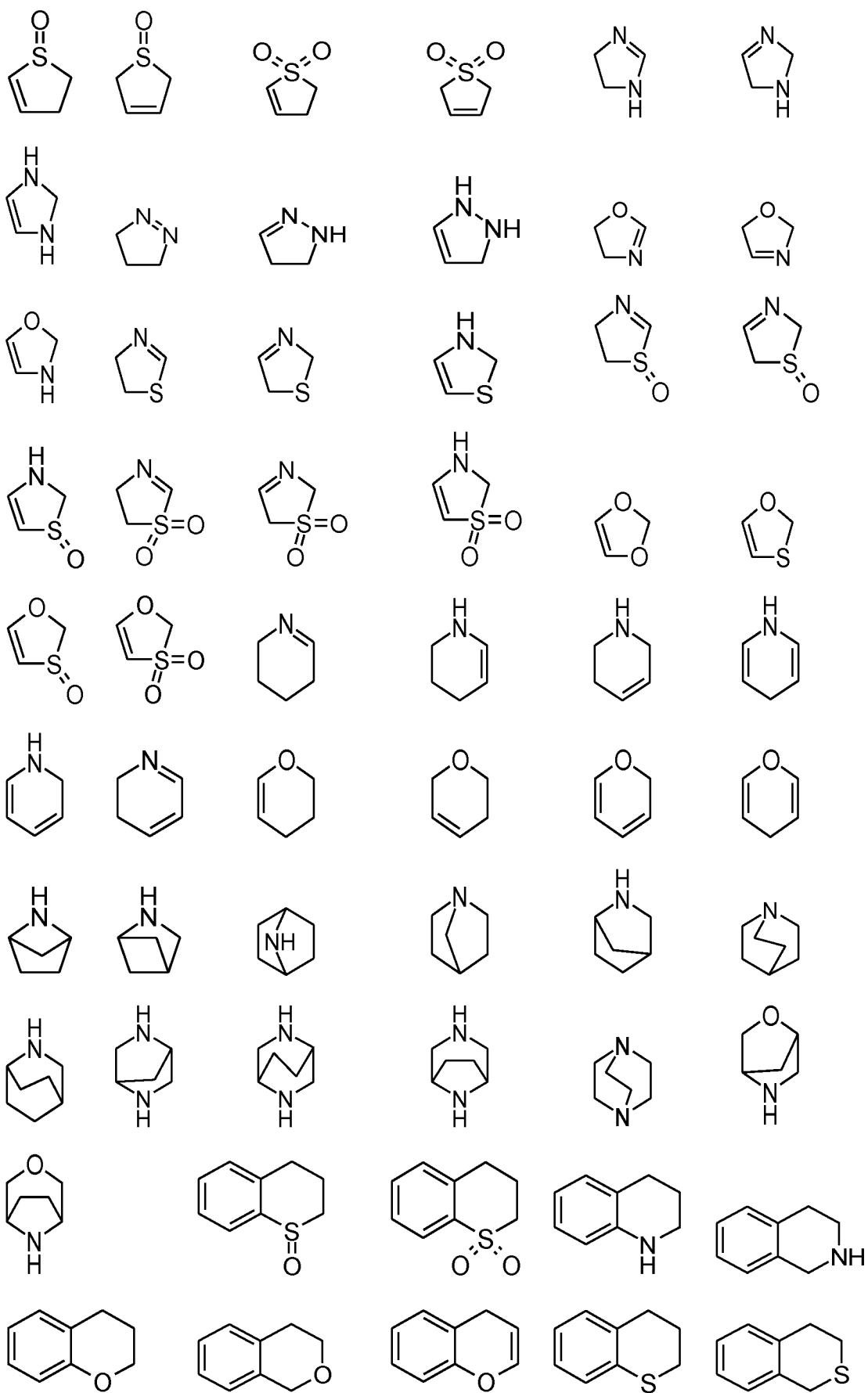
Под ненасыщенным подразумевается, что в рассматриваемой кольцевой системе имеется по меньшей мере одна двойная связь, но гетероароматическая система не образуется. В бициклическом гетероциклиле два кольца связаны вместе, так что они имеют по меньшей мере два общих (гетеро)атома. В спиро-гетероциклиле один атом углерода (спироатом) принадлежит сразу двум кольцам.

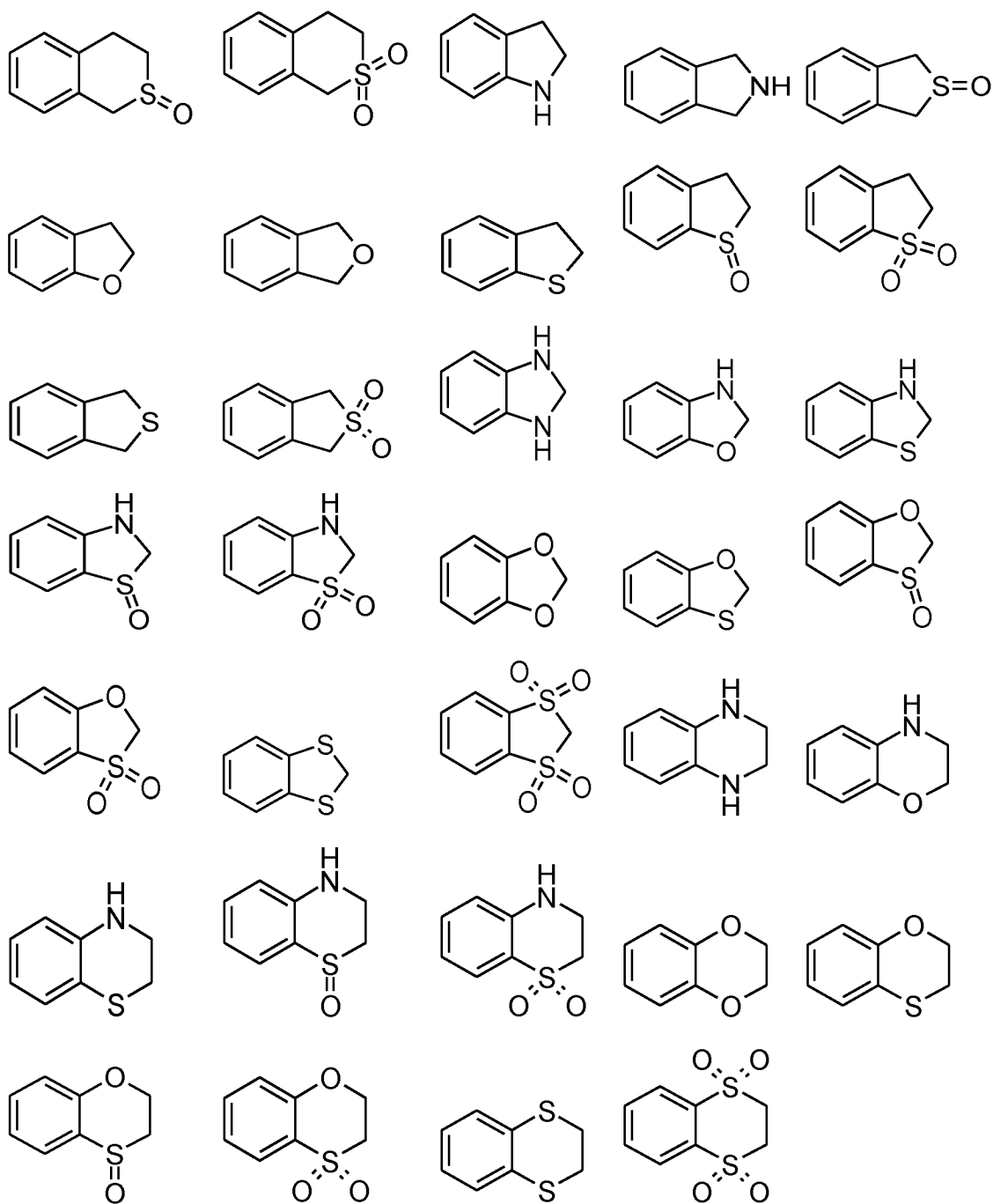
Если **гетероциклил** является замещенным, то замены могут происходить независимо друг от друга в виде моно- или полизамещений в каждом случае на всех водород-содержащих атомах углерода и/или азота. **Гетероциклил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле с помощью
 5 любого подходящего положения кольцевой системы. Заместители на **гетероциклиле** не учитываются в числе членов **гетероциклила**.

Примерами **гетероциклила** являются тетрагидрофурил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперидинил, пиперазинил, оксиранил, азиридирил, азетидинил,
 10 1,4-диоксанил, азепанил, diaзепанил, морфолинил, тиоморфолинил, гомоморфолинил, гомопиперидинил, гомопиперазинил, гомотиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S,S-диоксид, 1,3-диоксоланил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, [1,4]-оксазепанил, тетрагидротиенил, гомотиоморфолинил-S,S-диоксид, оксазолидинонил,
 15 дигидропиразолил, дигидропирролил, дигидропиразинил, дигидропиридил, дигидропиримидинил, дигидрофурил, дигидропиранил, тетрагидротиенил-S-оксид, тетрагидротиенил-S,S-диоксид, гомотиоморфолинил-S-оксид, 2,3-дигидроазет, 2*H*-пирролил, 4*H*-пиранил, 1,4-дигидропиридинил, 8-аза-бицикло[3.2.1]октил, 8-аза-бицикло[5.1.0]октил, 2-окса-5-
 20 азабицикло[2.2.1]гептил, 8-окса-3-аза-бицикло[3.2.1]октил, 3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октил, 2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гептил, 1-аза-бицикло[2.2.2]октил, 3,8-диаза-бицикло[3.2.1]октил, 3,9-диаза-бицикло[4.2.1]нонил, 2,6-диаза-бицикло[3.2.2]нонил, 1,4-диокса-спиро[4.5]децил, 1-окса-3,8-диаза-спиро[4.5]децил, 2,6-диаза-спиро[3.3]гептил, 2,7-диаза-спиро[4.4]нонил, 2,6-
 25 диаза-спиро[3.4]октил, 3,9-диаза-спиро[5.5]ундецил, 2.8-диаза-спиро[4,5]децил и т.д.

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







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

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

Предпочтительным бициклическим гетероциклилом является 6-10-членный и имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

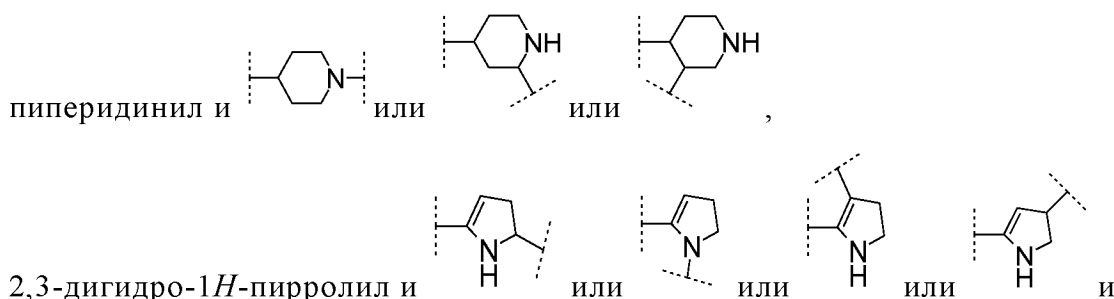
Предпочтительным трициклическим гетероциклилом является 9-членный и имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Подходящим спиро-гетероциклилом является 7-11-членный и имеет один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

Приведенное выше определение **гетероциклила** также применяют, если **гетероциклил** является частью другой (объединенной) группы, как, например, в **гетероциклиламино**, **гетероциклилокси** или **гетероциклилалкиле**.

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

Термин **гетероциклилен** также является производным от ранее определенного **гетероциклила**. **Гетероциклилен**, в отличие от **гетероциклила**, является двухвалентным и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность получается путем удаления атома водорода из **гетероциклила**. Соответствующие группы, например, представляют собой:



т.д.

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

Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца с по меньшей мере одним гетероароматическим кольцом, которые по сравнению с соответствующим **арилом** или **циклоалкилом** (**циклоалкенилом**) содержат вместо одного или нескольких атомов углерода, один или несколько одинаковых или различных гетероатомов, независимо выбранных друг от друга из азота, серы и кислорода, где полученная группа

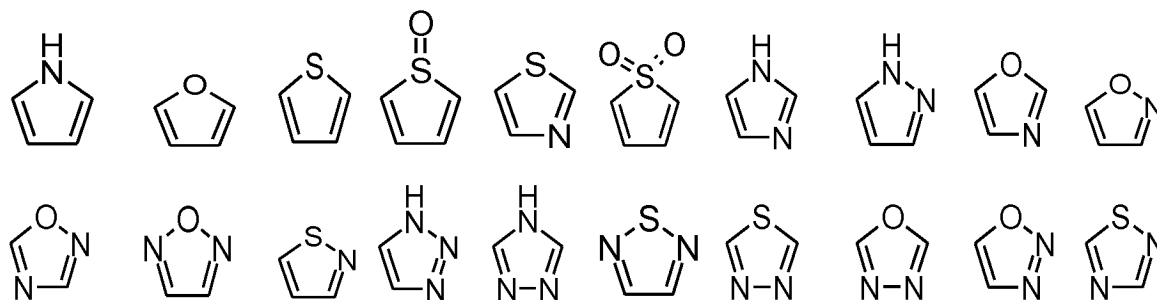
должна быть химически стабильной. Предпосылкой наличия **гетероарила** является гетероатом и гетероароматическая система.

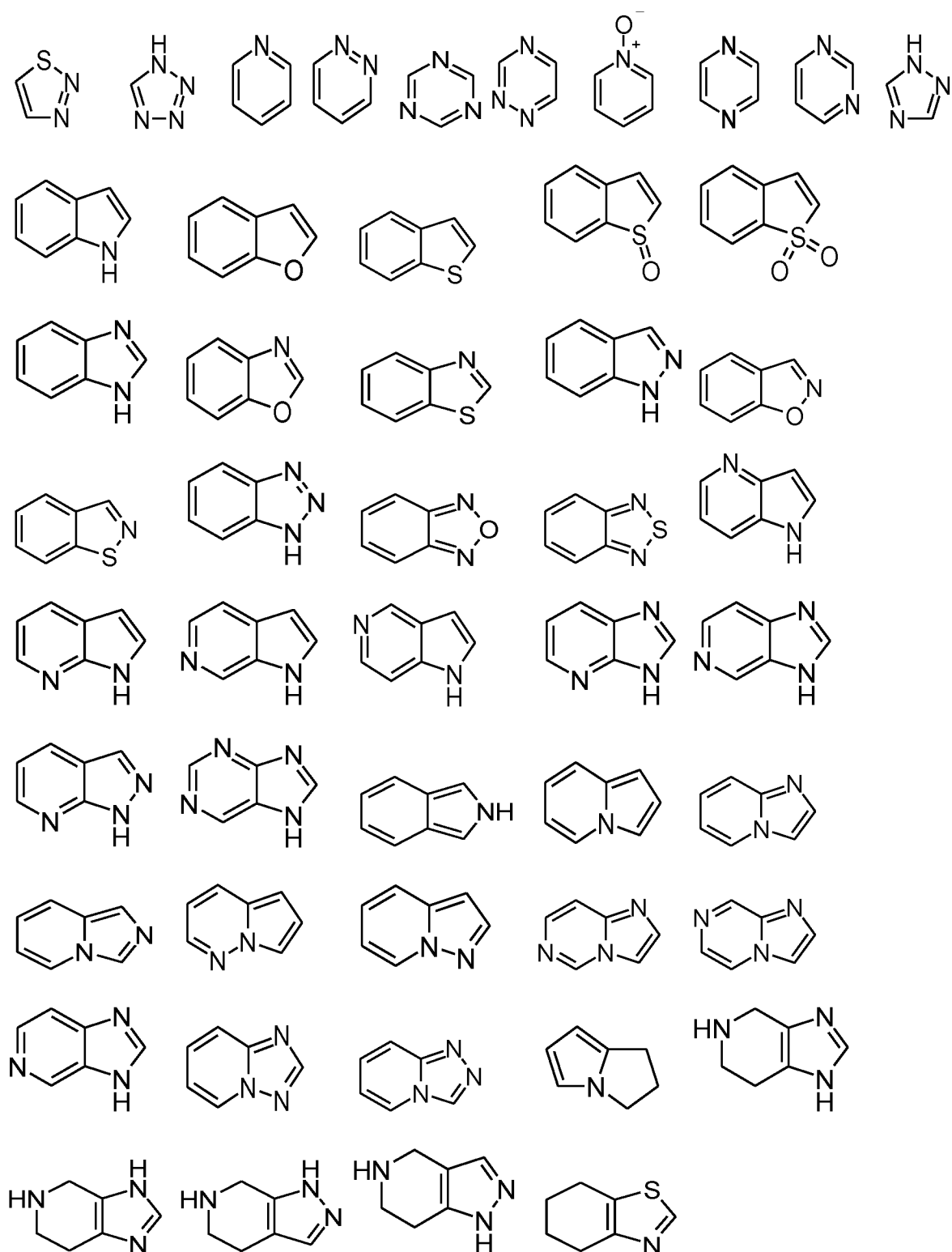
Если **гетероарил** должен быть замещен, то замещения могут иметь место независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае на
 5 всех атомах углерода и/или азота, несущих водород. **Гетероарил** сам по себе может быть присоединен в качестве заместителя к молекуле с помощью любого подходящего положения кольцевой системы, как углерода, так и азота.

Заместители на **гетероариле** не учитываются в числе членов **гетероарила**.

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

25 Дополнительные примеры являются структуры, проиллюстрированные ниже, которые могут быть присоединены с помощью каждого атома, несущего водород (в обмен на водород):





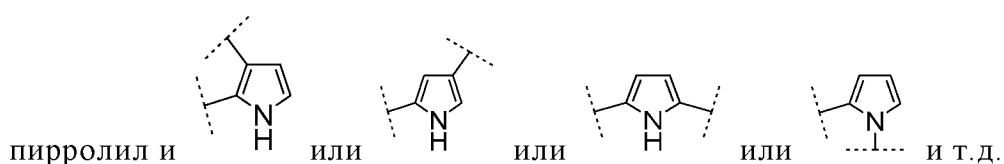
Предпочтительно, гетероарилами являются 5-6-членные моноциклические или 9-10-членные бициклические, каждый с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из кислорода, азота и серы.

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

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

Термин **гетероарилен** также является производным от ранее определенного **гетероарила**. **Гетероарилен**, в отличие от **гетероарила**, является двухвалентным и требует двух связывающих партнеров. Формально вторая валентность получается путем удаления атома водорода из **гетероарила**.

Соответствующие группы, например, представляют собой:



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

Под термином **замещенный** подразумевают, что атом водорода, непосредственно связанный с рассматриваемым атомом, замещается другим атомом или другой группой атомов (**заместителем**). В зависимости от изначальных условий (количества атомов водорода) может иметь место моно- или полизамещение на одном атоме. Замещение конкретным заместителем возможно только в том случае, если допустимые валентности заместителя и замещаемого атома соответствуют друг другу и замещение приводит к стабильному соединению (т.е. к соединению, которое самопроизвольно не превращается, например, путем перегруппировки, циклизация или элиминация).

Двухвалентные заместители, такие как =S, =NR, =NOR, =NNRR, =NN(R)C(O)NRR, =N₂ или т.п., могут быть только заместителями атомов углерода, тогда как двухвалентные заместители =O и =NR также могут быть заместителем на сере. Как правило, замещение двухвалентным заместителем может осуществляться только в кольцевых системах и требует замены двух геминальных атомов водорода, т.е. атомов водорода, которые связаны с тем же атомом углерода, который был насыщенным до замещения. Таким образом, замещение двухвалентным заместителем возможно только у группы -H₂- или

атомов серы (только группа =O или группа =NR, возможна одна или две группы =O или, например, одна группа =O и одна группа =NR, каждая группа, замещающая свободную электронную пару) кольцевой системы.

Стереохимия/сольваты/гидраты: Если не указано иначе, в описании и

5 прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, *E/Z*-изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеперечисленных форм, где такие
10 изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты и гидраты свободного соединения или сольваты и гидраты солевых соединений.

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

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

30 Кроме того, специалистам в данной области техники известно, как получать энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных стационарных фазах или путем разделения рацемической смеси с использованием соответствующего разделяющего агента,

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

Соли: фраза «фармацевтически приемлемые» используется в данном документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах медицинской области техники, подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его солей с кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, минеральные или органические кислотные соли основных компонентов, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и т.п.

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

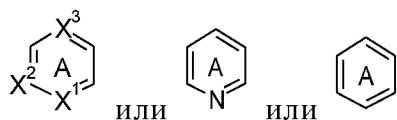
Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы катионами из аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанола,

L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит
 5 основной или кислотный фрагмент, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией этих соединений в форме свободной кислоты или основания с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом
 10 разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил или их смесь.

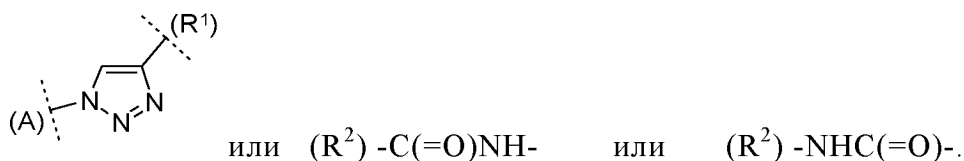
Соли других кислот, кроме упомянутых выше, которые, например, можно использовать для очистки или выделения соединений настоящего изобретения (например, соли трифторацетата), также составляют часть изобретения.

В представлении, таком как, например,



буква А имеет функцию обозначения кольца, чтобы упростить, например, указание на присоединение рассматриваемого кольца к другим кольцам.

Для двухвалентных групп, в которых важно определить, с какими соседними группами они связываются и с какой валентностью, соответствующие
 20 партнеры по связыванию указаны в скобках, где это необходимо для уточнения, как указано ниже:



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

Группы или заместители часто выбирают из числа альтернативных групп/заместителей с соответствующим обозначением группы (например, **R^a**, **R^b** и т. д.). Если такая группа используется повторно для определения соединения в соответствии с изобретением в различных частях молекулы, следует отметить,

что различные применения следует рассматривать как полностью независимые друг от друга.

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

Подразумевается, что термин «**белки семейства Ras**» включает KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы V-Ki-ras2 Кирстена), NRAS (гомолог онкогена нейробластомы RAS) и HRAS (вирусный онкоген мышинной саркомы Харви) и любые их мутанты.

Используемый в данном документе термин «**ингибитор RAS G12C**» относится к соединению, которое связывается с одним или несколькими G12C мутантными RAS белками KRAS G12C (=KRAS G12C ингибитор), NRAS G12C (=NRAS G12C ингибитор) и/или HRAS G12C (=HRAS G12C ингибитор), в частности, к KRAS G12C, и способен негативно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRAS G12C и/или NRAS G12C и/или HRAS G12C, в частности KRAS G12C. Чтобы не быть связанными теорией, считается, что соединения изобретения могут избирательно вступать в реакцию с белками KRAS G12C и/или HRAS G12C и/или NRAS G12C (предпочтительно с KRAS G12C) путем образования ковалентной связи с цистеином в 12 положении KRAS G12C и/или HRAS G12C и/или NRAS G12C (предпочтительно KRAS G12C), что приводит к модуляции/ингибированию ферментативной активности этих мутантных белков Ras.

Список сокращений

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
АТФ	аденозин трифосфат
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Bu	бутил
конц.	концентрация
Cbz	карбоксибензил
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
д.	день(дни)

ТСХ	тонкослойная хроматография
Davephos	2-диметиламино-2'-дициклогексиламинофосфинобифенил
DBU	1,8-диазабицикло (5.4.0)ундец-7-ен
DCE	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	<i>N</i> -этил- <i>N,N</i> - диизопропиламин (основание Хюнига)
DMA	диметилацетамид
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	диметрилфоксид
DPPE	дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
EGTA	этиленгликольтетрауксусная кислота
экв.	эквивалент(ы)
ESI	ионизация электрораспылением
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час
HATU	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-урония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
<i>i</i>	изо
конц.	концентрированный
ЖХ	жидкостная хроматография
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
р-р.	раствор
Me	метил
MeOH	метанол
мин	минуты
MPLC	жидкостная хроматография среднего давления
МС	масс-спектрометрия
MTBE	метил трет-бутиловый эфир
NMM	<i>N</i> -метилморфолин
NMP	<i>N</i> -метилпирролидон
NP	нормальная фаза

н.д.	нет данных
PBS	фосфатно-солевой буфер
Ph	фенил
Pr	пропил
PTSA	<i>n</i> -толуолсульфокислота
Pу	пиридин
рац.	рацемический
вост.	восстановление
R _f (R _f)	коэффициент удержания
ОФ	обращенная фаза
RRLC	жидкостная хроматография с быстрым разрешением
КТ	комнатная температура
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
S _N	нуклеофильная замещение
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBME	<i>трет</i> -бутилметилэфир
TBTU	тетрафторборат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония
tBu	<i>трет</i> -бутил
ТЭА	триэтиламин
темп.	температура
<i>трет</i> -	третичный
Tf	трифлат
ТФУ	трифтороуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TMS	триметилсилил
T _{удерж.}	время удержания (ВЭЖХ)
TRIS	трис(гидроксиметил)-аминометан
TsOH	<i>n</i> -толуолсульфокислота
UPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолетовый
масс.	масса

Примеры

Особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют принципы

5 изобретения посредством примера, не ограничивая его объем:

Получение соединений в соответствии с изобретением

Общее

Если не указано иначе, все реакции проводятся в коммерчески доступном оборудовании с использованием методов, обычно используемых в химических лабораториях. Исходные вещества, чувствительные к воздуху и/или влаге, хранятся в атмосфере защитного газа, а соответствующие реакции и манипуляции с ними проводят в атмосфере защитного газа (азот или аргон).

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

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

Хроматография

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

Препаративную хроматографию высокого давления (RP ВЭЖХ)

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

Различные градиенты смеси H₂O/ацетонитрил используют для элюирования соединений, в то время как для систем Agilent 5 % кислотного модификатора (20 мл HCOOH на 1 л смеси H₂O/ацетонитрил (1/1)) добавляют к воде (кислотные условия). Для систем Gilson в воду добавляют 0,1 % HCOOH.

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

Сверхкритическую флюидную хроматографию (СФХ) промежуточных соединений и примеров соединений в соответствии с изобретением проводят на СФХ-системе JASCO со следующими колонками: Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak AD (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak AS (250 x 20 мм, 5 мкм),
 5 Chiralpak IC (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralpak IA (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OJ (250 x 20 мм, 5 мкм), Chiralcel OD (250 x 20 мм, 5 мкм), Phenomenex Lux C2 (250 x 20 мм, 5 мкм).

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

15 **ВЭЖХ-масс-спектрометрия/УФ-спектрометрия**

Время удерживания/MS-ESI+ для характеристики примеров соединений в соответствии с изобретением получают с использованием прибора ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-детектором). Соединениям, которые элюируются на пике инъекции, предоставляют время
 20 удерживания $t_{Ret.} = 0.00$.

СФХ-Метод (препаративная)

Препаративную СФХ проводят в системе Waters Thar SFC 80

Колонка: Chiralpak AD-H (21 x 250 мм), 5мкм

Поток: 25 г/мин

25 Подвижная фаза: 75 % CO₂ + 25 % MeOH (0.5 % изопропиламин)

ABPR: 120 бар

Температура: 35 °C

УФ: 220 нм

Время хроматографирования: 8 мин

30 **ВЭЖХ-Методы (аналитические)**

Метод А

Образцы анализировали на системе Agilent 1200 series LC, соединенной с масс-спектрометром Agilent 6140. Чистоту определяли с помощью УФ-

детектирования с шириной полосы 170 нм в диапазоне 230-400 нм. Параметры ЖХ были следующими:

	колонка	Waters Xbridge C18 с размером частиц 3.5 мкм, 2.1 x 30 мм;	
	поток	1 мл/мин;	
5	температура колонки	60 °C;	
	инжекция	5 мкл инъекции;	
	растворитель	А: 20 мМ NH ₄ HCO ₃ /NH ₃ pH 9	
		В: МС-уровня ацетонитрил;	
	градиент	0.0 - 1.5 мин	10 % - 95 % В
10		1.5 - 2.0 мин	95 % В
		2.0 - 2.1 мин	95 % - 10 % В

Метод В

ВЭЖХ Agilent 1100/1200 Series

МС Agilent LC/MSD SL

колонка Waters X-Bridge BEH C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм ХР

растворитель А: 20 мМ NH₄HCO₃ / 28 мМ NH₃ в H₂O; В: ацетонитрил
(ВЭЖХ уровня)

детектирование МС: положительный и отрицательный режим

диапазон масс 100 – 750 m/z

поток 1.40 мл/мин

температура колонки 45 °C

градиент: 0.00 – 1.00 мин: 15 % В → 95 % В

1.00 – 1.30 мин: 95 % В

Метод С

ВЭЖХ Agilent 1100/1200 Series

МС Agilent LC/MSD SL

колонка Waters SunFire C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм ХР

растворитель А: 0.1 % HCOOH в H₂O; В: 0.1 % HCOOH в ацетонитриле
(ВЭЖХ уровня)

детектирование МС: положительный и отрицательный режим

диапазон масс 150 – 750 m/z

поток 1.40 мл/мин

температура колонки 45 °C

градиент 0.00 – 1.00 мин: 15 % В → 100 % В

1.00 – 1.13 мин: 100 % В

Метод D

ВЭЖХ	система Agilent 1100/1200	
МС	1200 Series LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V, Quadrupol, G6130B)	
MSD настройки сигнала	Scan pos 150 – 750	
колонка	Waters, Part.No. 186003389, XBridge BEH C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм)	
элюент	А: 5 mM NH ₄ HCO ₃ /18 mM NH ₃ (pH = 9.2) В: ацетонитрил (ВЭЖХ уровня)	
детектирование спектра сигнала	УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 8, режим работы с отключением эталонных напряжений) диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм	
ширина пика	> 0.0031 мин (время ответа 0.063 с, 80 Гц)	
инжекция	0.5 мкл стандартная инъекция	
поток	1.4 мл/мин	
температура колонки	45 °С	
градиент	0.0 – 1.0 мин	15 % → 95 % В
	1.0 – 1.1 мин	95 % В
	Время остановки: 1.3 мин	

Метод E

ВЭЖХ	система Agilent 1100/1200	
МС	1200 Series LC/MSD (API-ES +/- 3000/3500 V, Quadrupol, G6140A)	
MSD настройки сигнала	Scan pos 150 – 750	
колонка	YMC; Part. No. TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 мкм, 12 нм; 30 x 2.0 мм колонка	
элюент	А: H ₂ O + 0.11 % муравьиной кислоты	

	В: MeCN + 0.1% муравьиной кислоты (ВЭЖХ уровня)	
детектирование спектра сигнала	УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 10, режим работы с отключением эталонных напряжений) диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм	
ширина пика	> 0.0031 мин (время ответа 0.063 с, 80Гц)	
инжекция	0.5 мкл стандартная инъекция	
поток	1.4 мл/мин	
температура колонки	45 °C	
градиент	0.0 – 1.0 мин	15 % → 95 % В
	1.0 – 1.1 мин	95 % В
	Время остановки: 1.23 мин	
Метод F		
ВЭЖХ	система Agilent 1100/1200	
МС	1200 Series LC/MSD (API-ES +/- 3000/3500 V, Quadrupol, G6140A)	
MSD настройки сигнала	Scan pos/neg 150 – 750	
колонка	YMC; Part. No. TA12S03-0302WT; Triart C18, 3 мкм, 12 нм; 30 x 2.0 мм колонка	
элюент	А: H ₂ O + 0.11 % муравьиной кислоты В: MeCN + 0.1 % муравьиной кислоты (ВЭЖХ уровня)	
детектирование спектра сигнала	УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 10, режим работы с отключением эталонных напряжений) диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм	
ширина пика	> 0.0031 мин (время ответа 0.063 с, 80Гц)	
инжекция	0.5 мкл стандартная инъекция	
поток	1.4 мл/мин	

температура	45 °C
колонки	
градиент	0.0 – 1.0 мин 15 % → 95 % В
	1.0 – 1.1 мин 95 % В
	Время остановки: 1.23 мин

Метод G

ВЭЖХ	система Agilent 1100/1200
МС	1200 Series LC/MSD (MM-ES + APCI +/- 3000 V, Quadrupol, G6130B)
MSD настройки	Scan pos/neg 150 – 750
сигнала	
колонка	Waters, Part.No. 186003389, XBridge BEH C18, 2.5 мкм, 2.1 x 30 мм) колонка
элюент	А: 5 mM NH ₄ HCO ₃ /18 mM NH ₃ (pH = 9.2) В: ацетонитрил (ВЭЖХ уровня)
детектирование	УФ 254 нм, 230 нм, 214 нм (ширина полосы 8, режим
спектра сигнала	работы с отключением эталонных напряжений) диапазон: 190 – 400 нм; щель: 4 нм
ширина пика	> 0.0031 мин (время ответа 0.063 с, 80Гц)
инжекция	0.5 мкл стандартная инъекция
поток	1.4 мл/мин
температура	45 °C
колонки	
градиент	0.0 – 1.0 мин 15 % → 95 % В
	1.0 – 1.1 мин 95 % В
	Время остановки: 1.3 мин

Соединения в соответствии с изобретением и промежуточные соединения получают способами синтеза, описанными в настоящем документе, в которых заместители общих формул имеют значения, указанные выше. Эти способы

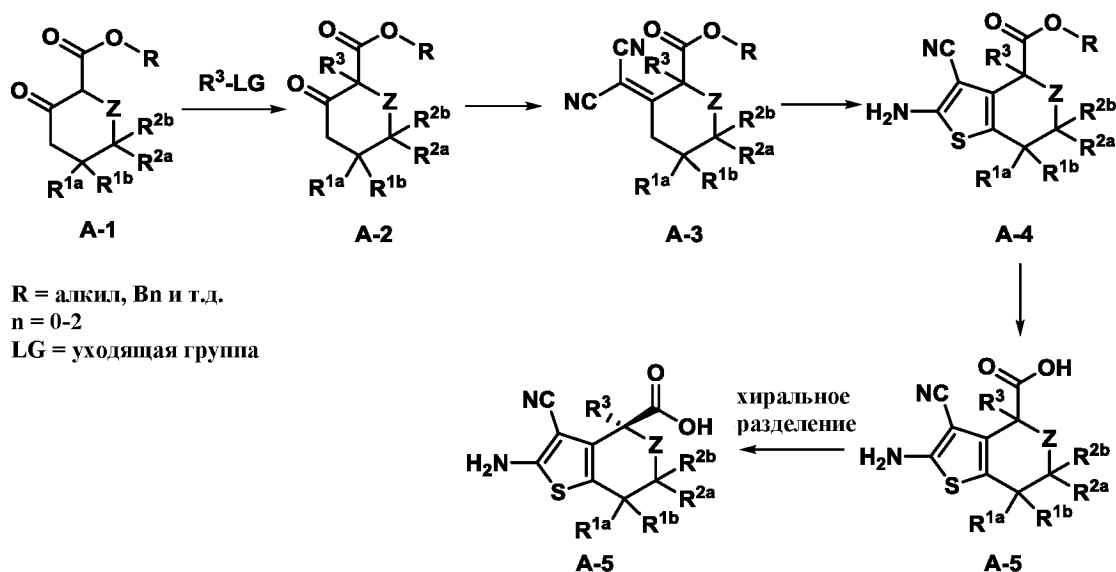
5 предназначены для иллюстрации изобретения, не ограничивая его предмет и объем соединений, заявляемых этими примерами. Если получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными или их синтез описан в предшествующем уровне техники, или они могут быть получены аналогично известным соединениям предшествующего уровня техники или

способами, описанными в настоящем документе, т.е. синтез этих соединений доступен химику-органику. Вещества, описанные в литературе, могут быть получены в соответствии с опубликованными методами синтеза. Если химическая структура далее представлена без точной конфигурации

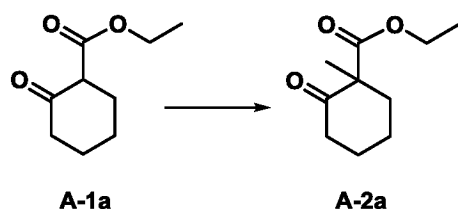
стереоцентра, например, асимметрично замещенного атома углерода, обе конфигурации считаются включенными и раскрытыми в таком представлении. Представление стереоцентра в рацемической форме всегда должно включать и раскрывать оба энантиомера (если не существует другого определенного стереоцентра) или все другие потенциальные диастереомеры и энантиомеры (если существуют дополнительные, определенные или неопределенные стереоцентры).

Общие схемы реакций и краткое изложение путей синтеза соединений (I) в соответствии с изобретением

Схема 1:



Экспериментальная методика синтеза A-2a



К суспензии гидрида натрия, (60 % в минеральном масле, 25.85 г, 646.3 ммоль, 1.1 экв.) в ТГФ (2.0 л) добавляют A-1a (93.46 мл, 587.5 ммоль, 1.0 экв.) по каплям при 0-10 °C. Смесь перемешивают при 10 °C в течение 30 мин, затем

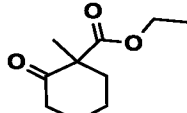
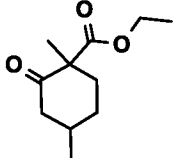
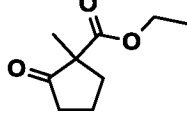
метил йодид (55.11 мл, 881.3 ммоль, 1.5 экв.) добавляют к смеси по каплям при 10 °С. Смеси дают достичь КТ в течение ночи. После полного превращения реакционную смесь охлаждают до 0 °С и гасят насыщенным водн. Раствором хлорида аммония. Продукт экстрагируют EtOAc и объединенные органические

5 слои промывают водой и соляным раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **A-2a**, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

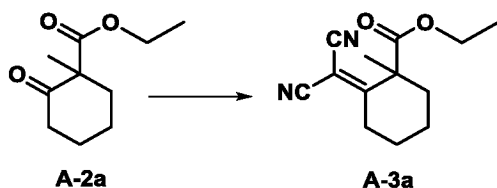
Следующие промежуточные соединения **A-2** (Таблица 1) являются доступными аналогичным способом с использованием различных циклических

10 сложных β-кетозэфиров **A-1**. Сырой продукт **A-2** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 1

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
A-2a		1.14	185	A
A-2b		1.19	199	A
A-2c		0.96	171	A

Экспериментальная методика синтеза **A-3a**



К раствору **A-2a** (108.00 г, 586.2 ммоль) в толуоле (1.03 л) добавляют малонитрил (58.04 г, 879.3 ммоль, 1.5 экв.), затем ацетат аммония (9.04 г, 117.2 ммоль, 0.2 экв.) и уксусную кислоту (13.41 мл, 234.5 ммоль, 0.4 экв.) при КТ. Смесь перемешивают при 110 °С в течение 16 ч. После полного

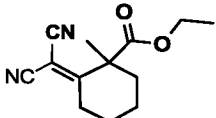
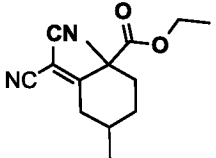
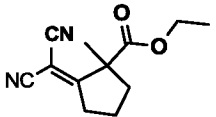
15 превращения смесь разбавляют EtOAc и промывают водой и соляным раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта **A-3a**. Это сырое вещество используют на

20

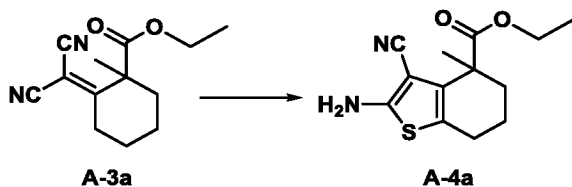
следующей стадии без дополнительной очистки (см. также Naumann *et al.*, Pharmazie 51 (1996), 4).

Следующие промежуточные соединения **A-3** (Таблица 2) являются доступными аналогичным способом с использованием различных промежуточных соединений **A-2**. Сырой продукт **A-3** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 2

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
A-3a		нет данных	нет данных	-
A-3b		1.34	245	A
A-3c		нет данных	нет данных	-

Экспериментальная методика синтеза **A-4a**

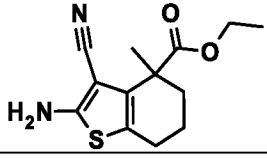
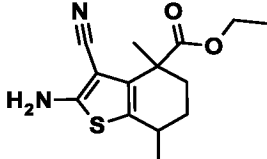
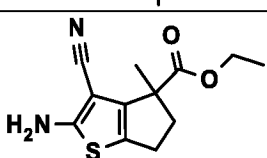


К раствору **A-3a** (250.0 г, 1.1 моль) в ДМФА (3.0 л) добавляют серу (68.9 г, 2.2 моль, 2.0 экв.) и L-пролин (24.8 г, 0.22 моль, 0.2 экв.) и полученную в результате смесь перемешивают при 80 °С в течение 12 ч. После полного превращения смесь разделяют между EtOAc и водой и органический слой собирают. Водный слой дополнительно экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои промывают водой и соляным раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии с получением **A-4a**.

Следующие промежуточные соединения **A-4** (Таблица 3) являются доступными аналогичным способом с использованием различных

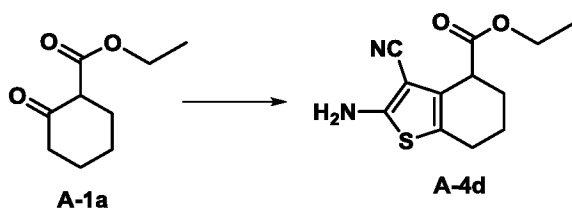
промежуточных соединений **A-3**. Сырой продукт **A-4** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 3:

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
A-4a		1.08	265	A
A-4b		1.25	279	A
A-4c		нет данных	нет данных	-

5

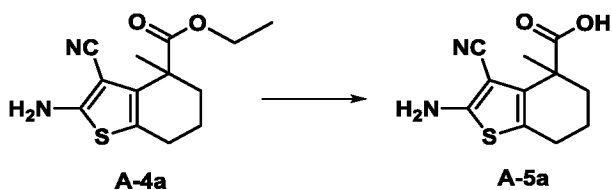
Экспериментальная методика синтеза **A-4d**



Перемешиваемый раствор **A-1a** (12.00 г, 70.5 ммоль) в EtOH (60.0 мл) обрабатывают серой (2.26 г, 70.5 ммоль, 1.00 экв.), морфолином (6.14 г, 70.5 ммоль, 1.0 экв.) и малонитрилом (4.66 г, 70.5 ммоль, 1.0 экв.). Затем реакцию смесь перемешивают при 55 °С в течение 1 ч. После полного превращения реакцию смесь концентрируют, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc и экстракты сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого продукта. Это сырое вещество очищают с помощью колоночной хроматографии (20-30 % EtOH в гексане) с получением **A-4d**. (ВЭЖХ метод А; $t_{\text{удерж.}} = 1.10$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251$).

15

Экспериментальная методика синтеза **A-5a**



A-4a (78.0 мг, 0.3 ммоль, 1.0 экв.) растворяют в EtOH (1.5 мл) и добавляют гидроксид калия (4 М в воде, 0.37 мл, 1.5 ммоль, 5.0 экв.). Смесь перемешивают в течение 16 ч при 78 °С. После полного превращения, к смеси добавляют воду и EtOAc, pH водной фазы устанавливают на pH 4 с использованием раствора

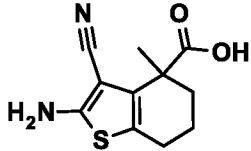
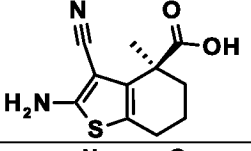
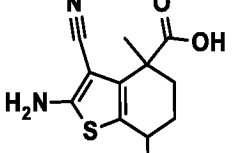
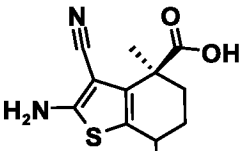
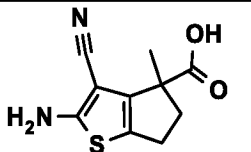
5 KHSO_4 (10 % в воде), и продукт экстрагируют с использованием EtOAc.

Объединенные органические слои сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 20 % - 90 % ацетонитрила в воде) с получением **A-5a**.

10 Следующие промежуточные соединения **A-5** (Таблица 4) являются доступными аналогичным способом с использованием различных сложных эфиров **A-4**. Сырой продукт **A-5** очищают с помощью хроматографии при необходимости, энантимеры можно разделить с помощью препаративной хроматографии СФХ, как описано в данном документе, например, путем

15 разделения **A-5a** на **A-5b** и его энантиомер.

Таблица 4

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
A-5a		0.22	237	A
A-5b		0.25	237	A
A-5c		0.43	251	A
A-5d		нет данных	нет данных	-
A-5e		0.18	223	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
A-5f		нет данных	нет данных	-
A-5g		0.09	223	B
A-5h		нет данных	нет данных	-

Схема 2а:

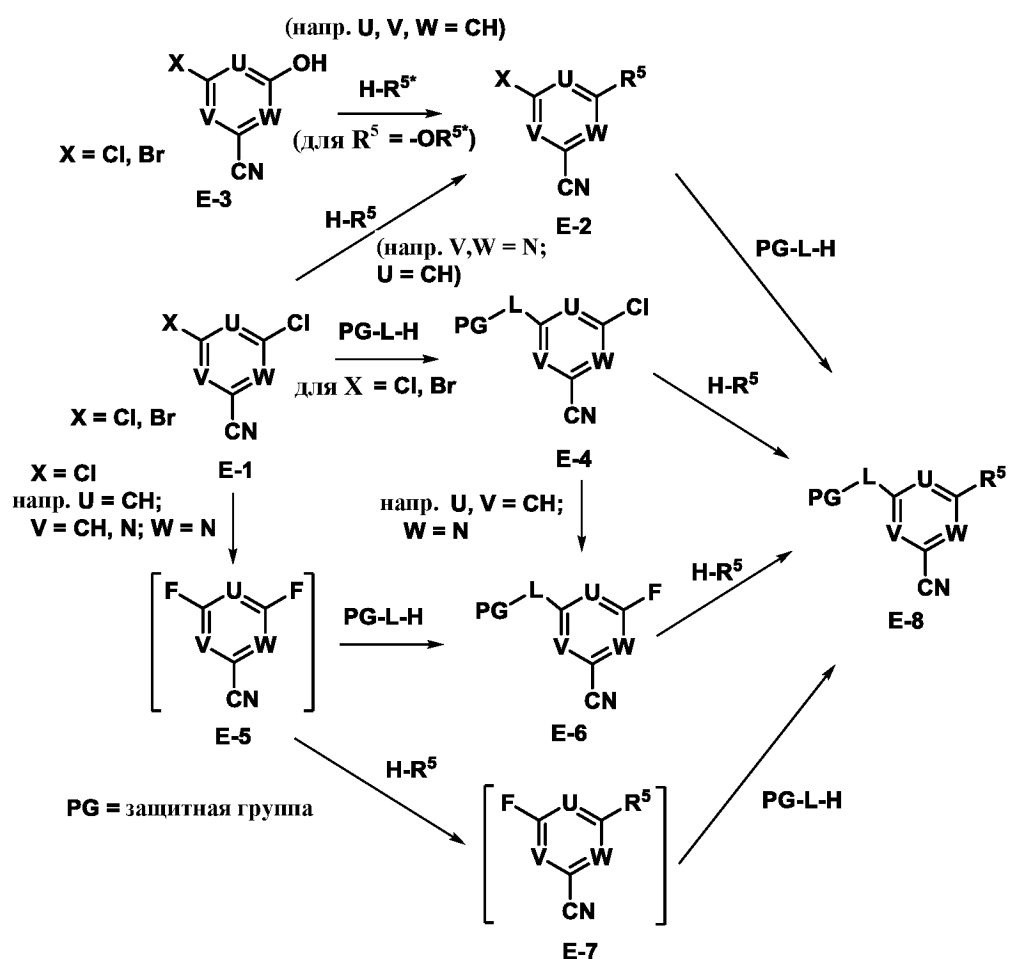
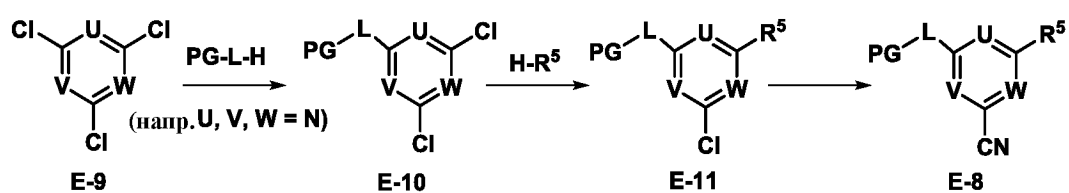
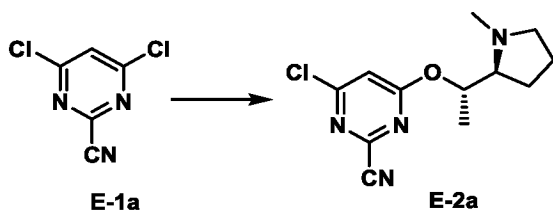


Схема 2b:



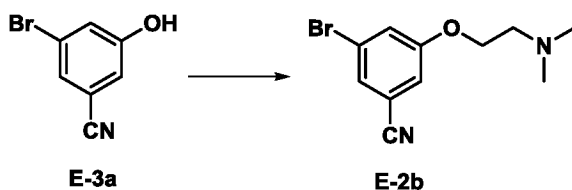
Экспериментальная методика синтеза **E-2a**



К раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)-этан-1-ола (1.441 г, 11.15 ммоль, 1.0 экв.) в ДМСО добавляют DIPEA (2.882 г, 22.3 ммоль, 2.0 экв.) и смесь охлаждают до 10 °С. Добавляют **E-1a** (2.0 г, 11.15 ммоль, 97 % чистота, 1.0 экв.) и смесь перемешивают при 10 °С в течение 45 мин. Смесь фильтруют и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 30 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-2a**. (ВЭЖХ метод А; $t_{\text{удерж.}} = 1.36$ мин; $[M+H]^+ = 267$).

Дополнительные промежуточные соединения **E-2** являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-2** можно очистить с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза **E-2b**

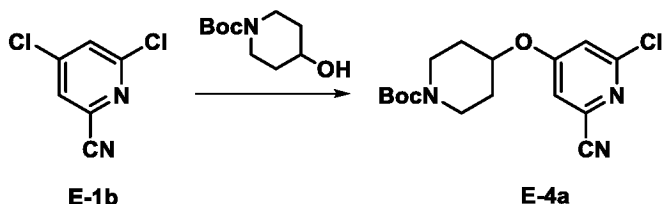


E-3a (3.50 г, 15.9 ммоль) растворяют в ДМФА (10 мл). Добавляют HCl соль 2-диметиламиноэтилхлорида (6.87 г, 47.72 ммоль) и смесь перемешивают в течение 25 мин при 150 °С. Смесь охлаждают до КТ и фильтруют через стеклянную фритту, затем промывают EtOAc. Растворитель удаляют путем лиофилизации. Остаток очищают путем нормально-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 0 % - 20 % MeOH в ДХМ) с получением **E-2b**.

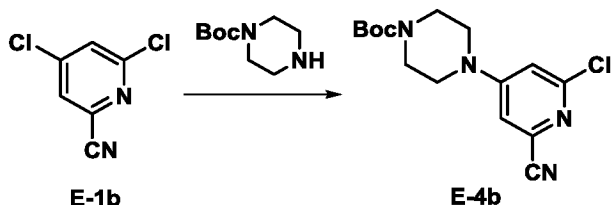
Следующие промежуточные соединения **E-2** (Таблица 5) являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-2** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 5

№	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-2b		1.11	268	A
E-2c		1.21	283	A
E-2d		1.22	295	A

Экспериментальная методика синтеза E-4a (Метод A)

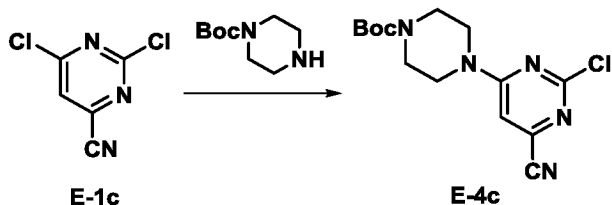
- 5 Трет-бутиловый эфир 4-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты (2.76 г, 13.73 ммоль) и карбонат цезия (2.76 г, 13.73 ммоль) растворяют в DMA (10 мл). Добавляют **E-1b** (2.50 г, 13.73 ммоль) и смесь перемешивают при 90 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют из воды в EtOAc и органическую фазу сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме и остаток
- 10 очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 45 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-4a**.

Экспериментальная методика синтеза E-4b (Метод B)

- 15 К перемешиваемому раствору **E-1b** (5.00 г, 28.90 ммоль) в ДМСО (50.0 мл) добавляют трет-бутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (5.92 г, 31.79 ммоль, 1.1 экв.). Затем добавляют DIPEA (11.21 г, 86.71 ммоль, 3.0 экв.) и реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 1 ч. После полного превращения смесь растворяют в EtOAc и промывают водой (3 х). Органическую

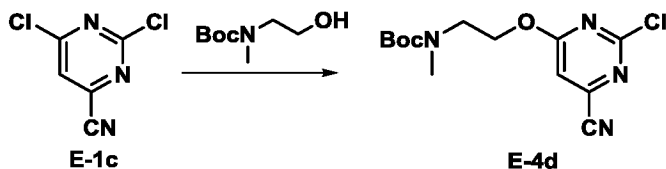
фазу сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/гексан) с получением **E-4b**.

Экспериментальная методика синтеза **E-4c** (Метод C)



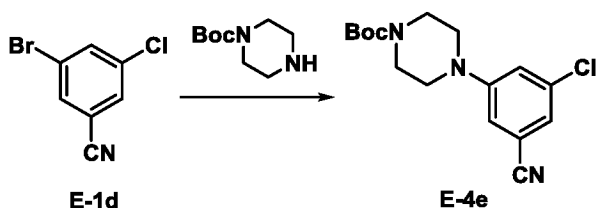
К перемешиваемому раствору **E-1c** (10.20 г, 57.22 ммоль) в ДХМ (60.0 мл) добавляют трет-бутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (11.22 г, 57.22 ммоль, 1.0 экв.). Затем добавляют DIPEA (20.71 г, 160.21 ммоль, 2.8 экв.) и реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 1 ч. После полного превращения смесь растворяют в EtOAc и промывают водой (3 х). Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH) с получением **E-4c**.

Экспериментальная методика синтеза **E-4d** (Метод D)



К перемешиваемой смеси гидроксида натрия (22.8 мг, 0.95 ммоль, 1.1 экв.) и ТГФ (2 мл) под аргоном добавляют трет-бутил *N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-метилкарбамат (171 мг, 0.95 ммоль, 1.1 экв.) при КТ и смесь перемешивают в течение 5 мин. Добавляют **E-1c** (150 мг, 0.86 ммоль, 1.0 экв.) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением нескольких капель воды и растворители удаляют в вакууме. Сырой продукт растворяют в ДХМ и очищают с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH) с получением **E-4d**.

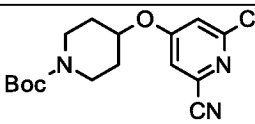
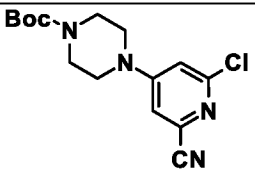
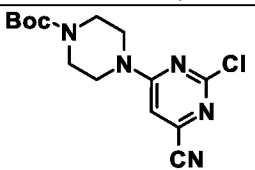
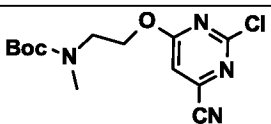
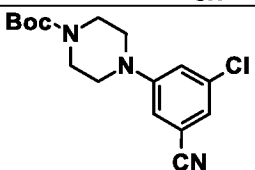
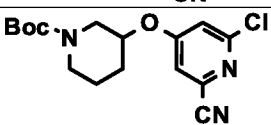
Экспериментальная методика синтеза **E-4e** (Метод E)



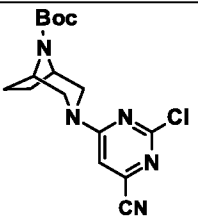
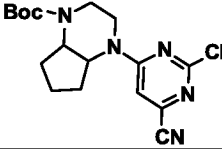
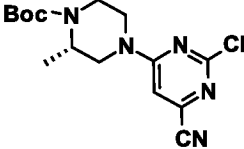
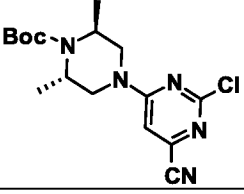
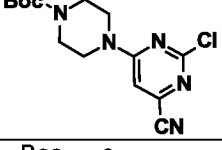
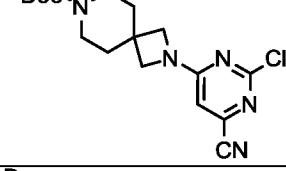
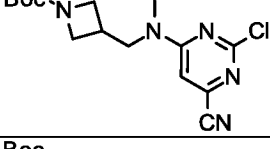
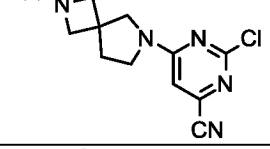
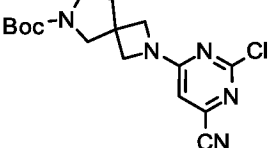
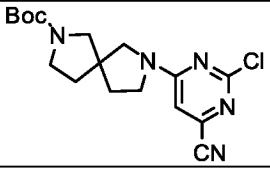
E-1d (1.00 г, 6.62 ммоль), трет-бутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (724.6 мг, 3.70 ммоль, 0.8 экв.), трет-бутоксид натрия (915.4 мг, 9.24 ммоль, 2.0 экв.), 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (275.7 мг, 0.92 ммоль, 0.20 экв.), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (211.5 мг, 0.23 ммоль, 0.05 экв.) объединяют в сухом диоксане (9.00 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. После полного превращения смесь концентрируют, разбавляют водой, продукт экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои сушат, фильтруют, и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-4e**.

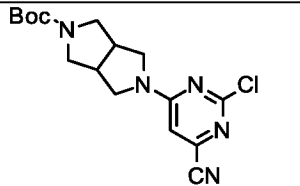
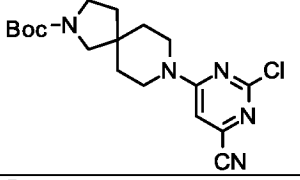
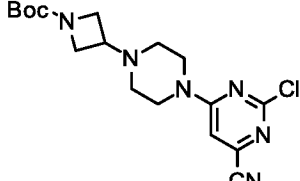
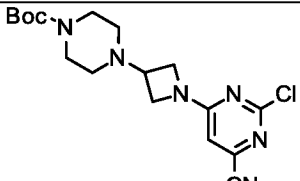
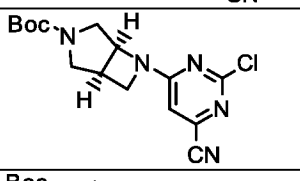
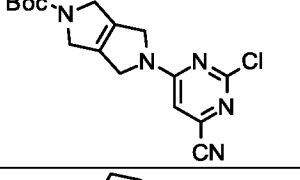
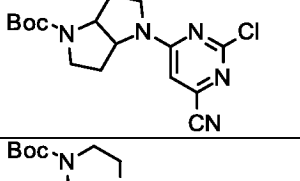
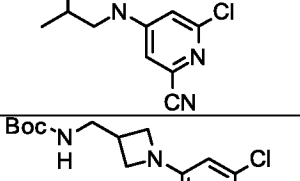
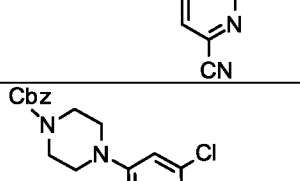
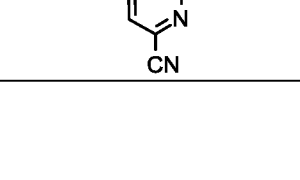
Следующие (дополнительные) промежуточные соединения **E-4** (Таблица 6) являются доступными аналогичным способом с использованием различных аминов **PG-L-H** и промежуточных соединений **E-1** в соответствии с методами А - Е. Сырые продукты **E-4** можно очистить с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 6

№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-4a	A		1.43	338	A
E-4b	B		0.73	323	B
E-4c	C		0.72	324	F
E-4d	D		0.71	213 (M-Boc)	F
E-4e	E		0.83	266	B
E-4f	A		1.44	338	A

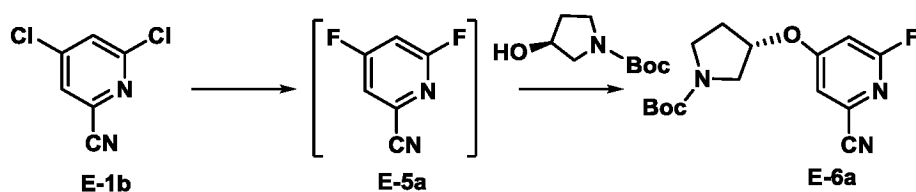
№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-4g	B		0.72	357	B
E-4h	B		1.36	338	A
E-4i	B		0.71	338	F
E-4j	C		1.57	352	A
E-4k	C		0.75	338	G
E-4l	C		нет данных	нет данных	-
E-4m	C		1.48	352	A
E-4n	C		1.49	350	A
E-4o	C		1.41	352	A

№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-4p	C		1.44	350	A
E-4q	C		0.79	364	G
E-4r	C		1.43	338	A
E-4s	C		1.49	352	A
E-4t	C		0.72	324	F
E-4u	B		0.76	364	B
E-4v	B		1.34	338	A
E-4w	B		1.42	350	A
E-4x	B		1.40	350	A
E-4y	B		1.41	364	A

№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-4z	B		0.70	350	A
E-4aa	B		1.47	376	A
E-4ab	B		1.34	377 (M-H)	A
E-4ac	B		1.31	377 (M-H)	A
E-4ad	B		1.28	336	A
E-4ae	B		1.57	346	A
E-4af	B		1.42	350	A
E-4ag	B		1.36	337	A
E-4ah	B		1.19	323	A
E-4ai	B		0.72	357	B

№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-4aj	A		0.72	324	F
E-4ak	B		1.22	337	A
E-4al	B		0.72	324	F
E-4am	B		1.48	352	A
E-4an	B		1.29	349	A
E-4ao	A		1.39	350	A
E-4ap	A		0.77	324	F

Экспериментальная методика синтеза E-6a



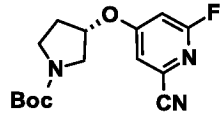
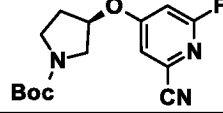
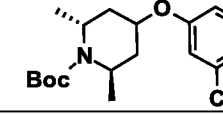
E-1b (500 мг, 2.83 ммоль, 1.0 экв.) и фторид цезия (1.72 г, 11.33 ммоль, 4.0 экв.) растворяют в DMA (5 мл) и нагревают до 110 °С с помощью микроволнового излучения. Смесь фильтруют и твердое вещество промывают небольшим количеством DMA с получением сырого раствора **E-5a** в DMA.

К раствору трет-бутилового эфира (*S*)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты (531 мг, 187.24 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляют гидрид натрия (158 мг, 3.97 ммоль, 1.4 экв.) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Эту смесь медленно добавляют к свежеприготовленному раствору **E-5a**

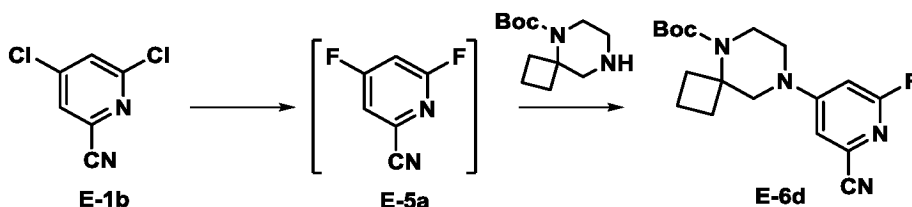
(397 мг, 140.09 ммоль, 1.0 экв.) в DMA и перемешивают в течение 5 мин перед тем, как добавляют воду и EtOAc. Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют дважды EtOAc (30 мл). Объединенный органический слой сушат MgSO₄, фильтруют и растворители упаривают. Смесь растворяют в ацетонитриле и воде и очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии с получением желаемого продукта **E-6a**.

Следующие промежуточные соединения **E-6** (Таблица 7) являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-7** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 7

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-6a		1.32	308	A
E-6b		0.68	252 (M- <i>t</i> Bu)	F
E-6c		1.52	294	A

Экспериментальная методика синтеза **E-6d**



E-1b (267 мг, 1.54 ммоль, 1.0 экв.) и фторид цезия (937 мг, 6.17 ммоль, 4.0 экв.) растворяют в DMA (3 мл) и нагревают до 110 °С с помощью микроволнового излучения. Смесь фильтруют и твердое вещество промывают небольшим количеством DMA с получением сырого раствора **E-5a** в DMA. Трет-бутил5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-4-карбоксилат (349 мг, 1.54 ммоль, 1.0 экв.) и DIPEA (0.667 мл, 3.86 ммоль, 2.5 экв.) добавляют к смеси, которую перемешивают при 60 °С в течение 30 мин. Смесь фильтруют и фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии с получением желаемого продукта **E-6d**.

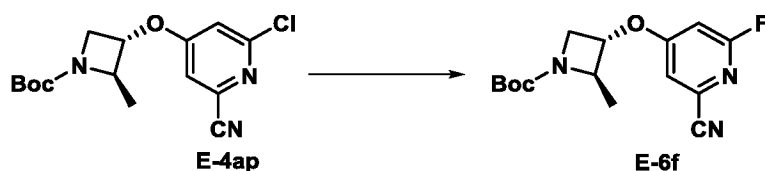
Следующие промежуточные соединения **Е-6** (Таблица 8) являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **Е-6** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 8

№	структура	$t_{\text{удерж.}}[\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
Е-6d		0.77	347	G
Е-6e		0.80	361	G

5

Экспериментальная методика синтеза **Е-6f**

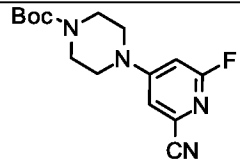


Промежуточное соединение **Е-4ap** (60 мг, 0.19 ммоль, 1.0 экв.) и фторид цезия (56 мг, 0.37 ммоль, 2.0 экв.) растворяют в ДМСО (2 мл) и перемешивают при 80 °С в течение ночи и охлаждают до КТ. Добавляют дополнительно фторид цезия (56 мг, 0.37 ммоль, 2.0 экв.) и смесь перемешивают при 110 °С до завершения реакции. Добавляют воду и ацетонитрил и смесь очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии с получением желаемого продукта **Е-6f**.

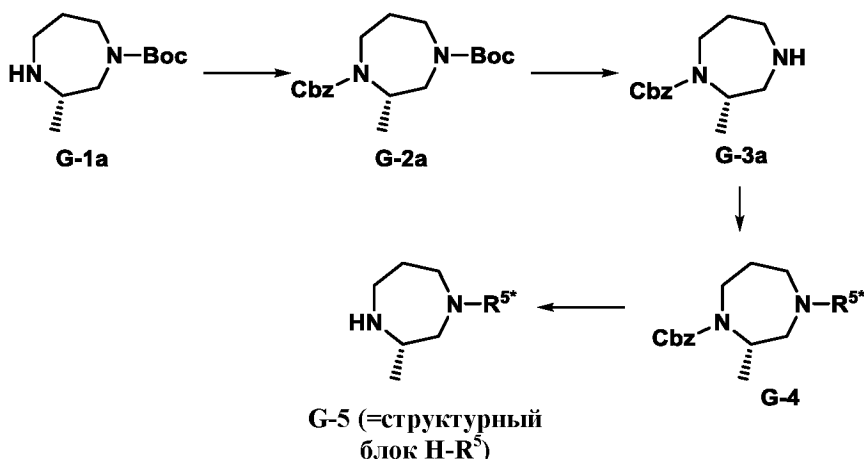
Следующие промежуточные соединения **Е-6** (Таблица 9) являются доступными аналогичным способом из других промежуточных соединений **Е-4**. Сырой продукт **Е-6** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 9

№	структура	$t_{\text{удерж.}}[\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
Е-6f		0.73	308	F

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-6g		1.26	307	A

Синтез различных структурных блоков H-R⁵



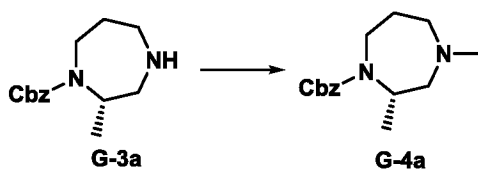
Экспериментальная методика синтеза G-2a

- 5 **G-1a** (500 мг, 2.33 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (5.00 мл) вместе с триэтиламиноом (485 мкл, 3.5 ммоль, 1.5 экв.) и смесь охлаждают до 0 °С. Бензилхлорформиат (519 мкл, 3.5 ммоль, 1.5 экв.) добавляют порциями и смесь перемешивают в течение 2 ч и дают достичь КТ в течение ночи. После полного превращения добавляют воду к смеси и продукт экстрагируют ДХМ и
- 10 объединенный экстракты сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки. (ВЭЖХ метод В, t_{удерж.} = 0.766 мин, [M+H]⁺ = 249/293).

Экспериментальная методика синтеза G-3a

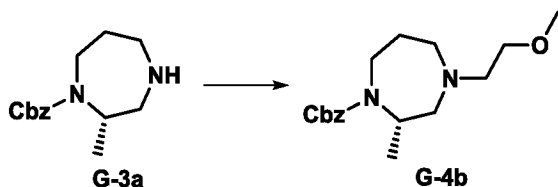
- 15 **G-2a** (813 мг, 2.33 ммоль) растворяют в ДХМ (25.00 мл) и обрабатывают HCl (4 М в диоксане, 11.67 мл, 46.66 ммоль, 20.0 экв.). Смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. После полного превращения смесь концентрируют и продукт выделяют с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 70 % ацетонитрила в воде). (ВЭЖХ метод В, t_{удерж.} = 0.478 мин, [M+H]⁺ = 249).

Экспериментальная методика синтеза **G-4a** (метод F)



G-3a (4.0 г, 16.12 ммоль) растворяют в сухом ДХМ (50.00 мл) и обрабатывают формальдегидом (37 % в воде, 1.21 мл, 16.12 ммоль, 1.00 экв.) и уксусной кислотой (92 мкл, 1.61 ммоль, 0.10 экв.). Смесь перемешивают в течение 15 мин и затем добавляют триацетоксиборгидрид натрия (6.335 г, 29.00 ммоль, 1.80 экв.) и смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. После полного превращения к смеси добавляют воду и продукт экстрагируют ДХМ и объединенные экстракты сушат, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью нормально-фазовой хроматографии (ДХМ/МеОН).

Экспериментальная методика синтеза **G-4b** (метод G)



К перемешиваемому раствору **G-3a** (250.0 мг, 1.00 ммоль) в сухом ДМФА (5.00 мл), добавляют K_2CO_3 (0.303 г, 2.51 ммоль, 2.50 экв.), а затем 1-бром-2-метокси-этан (0.122 г, 1.00 ммоль, 1.00 экв.). Реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 16 ч. После полного превращения к смеси добавляют воду и продукт экстрагируют EtOAc и объединенный экстракты сушат, фильтруют, и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью нормально-фазовой хроматографии (ДХМ/МеОН).

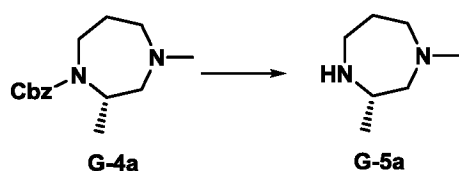
Следующие (дополнительные) промежуточные соединения **G-4** (Таблица 10) являются доступными аналогичным способом с использованием **G-3a** и различных альдегидов или кетонов в качестве алкилирующих агентов в соответствии с методами F или G. Сырые продукты **G-4** можно очистить с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 10

№	структура	метод	$t_{\text{удерж. [м ин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
G-4a		A	0.557	263	B

№	структура	метод	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
G-4b		В	нет данных	нет данных	-
G-4c		В	нет данных	нет данных	-
G-4d		А	1.34	333	А
G-4e		А	1.20	319	А

Экспериментальная методика синтеза G-5a

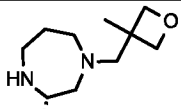
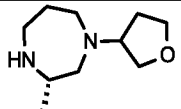


5 **G-5a** (3.00 г, 11.44 ммоль) растворяют в MeOH (20.0 мл) и добавляют палладий (10 % на угле, 360 мг). Смесь перемешивают в реакторе гидрирования под 5 бар давления водорода в течение 16 ч при КТ. После полного превращения катализатор отфильтровывают и остаток концентрируют. Сырой продукт используют на следующей стадии без очистки.

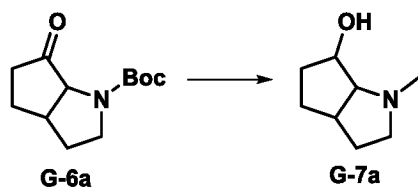
10 Следующие промежуточные соединения **G-5** ($\triangleq$ структурные блоки H-R⁵; Таблица 11) являются доступными аналогичным способом с использованием различного замещенных аналогов **G-4**.

Таблица 11

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
G-5a		широкий	129	А
G-5b		нет данных	нет данных	-
G-5c		нет данных	нет данных	-

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
G-5d		0.43	199	A
G-5e		0.35	185	A

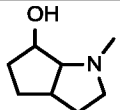
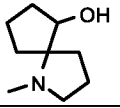
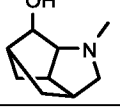
Экспериментальная методика синтеза G-7a



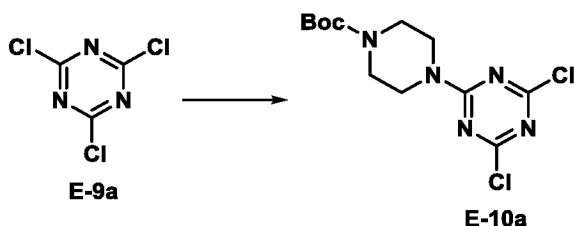
G-6a (590.0 мг, 2.49 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (1.50 мл) и смесь
 5 охлаждают до 0 °С. Добавляют по каплям LiAlH₄ (2 М в ТГФ, 6.22 мл, 12.44
 ммоль, 5.00 экв.) и смесь перемешивают в закрытом сосуде в течение 1.5 ч при
 70 °С. После полного превращения смесь разбавляют ТГФ (15 мл), медленно
 добавляют тетрагидрат тартрата калия-натрия и смесь перемешивают в течение
 1.5 ч при КТ. Смесь фильтруют, фильтрат концентрируют и сырой продукт
 10 используют на следующей стадии без очистки.

Следующие промежуточные соединения G-7 ($\triangleq$ структурные блоки H-R⁵;
 Таблица 12) являются доступными аналогичным способом, исходя из
 соответствующих N-Вос-аминокетонов G-6.

Таблица 12

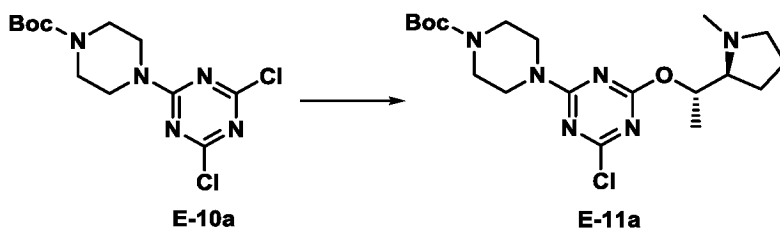
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
G-7a		0.28	142	A
G-7b		0.30	156	A
G-7c		0.30	154	A

Экспериментальная методика синтеза **E-10a**



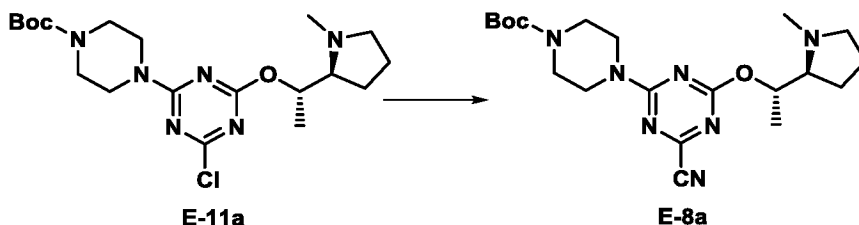
К **E-9a** (500 мг, 2.71 ммоль, 1.0 экв.) в ацетоне (11 мл) при 0 °С добавляют раствор трет-бутилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты (505 мг, 2.71 ммоль; 1.0 экв.) в ацетоне (6 мл). Добавляют водный раствор бикарбоната натрия (225.00 мг, 2.12 ммоль; 0.78 экв.) в воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют и твердое вещество промывают водой и сушат с получением желаемого соединения **E-10a** (ВЭЖХ метод А, $t_{\text{удерж.}} = 1.47$ мин, $[M+H]^+ = 334$).

Экспериментальная методика синтеза **E-11a**



E-10a (1.04 г, 3.11 ммоль, 1.0 экв.), (S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ол (561.41 мг, 4.05 ммоль, 1.3 экв.) и DIPEA (808.47 мг, 6.22 ммоль, 2.0 экв.) растворяют в безводном ТГФ (12 мл) и перемешивают при КТ в течение 3 ч, затем при 40 °С в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают путем нормально-фазовой хроматографии (циклогексан : EtOAc от 10:90 → 80:20) с получением **E-11a** (ВЭЖХ метод А, $t_{\text{удерж.}} = 1.54$ мин, $[M+H]^+ = 427$).

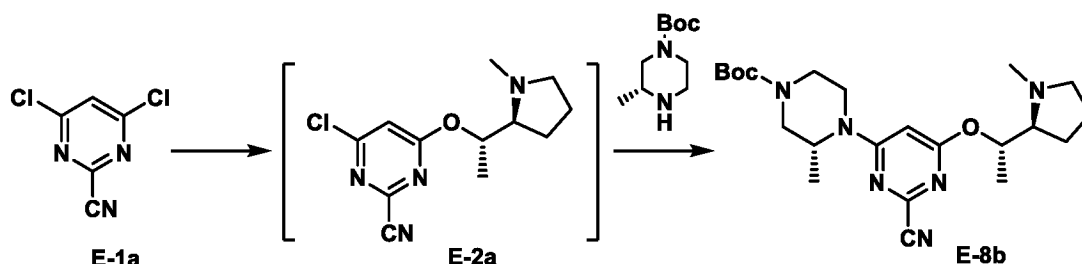
Экспериментальная методика синтеза **E-8a**



E-11a (898 мг, 1.68 ммоль, 1.0 экв.) и цианид натрия (329.85 мг, 6.73 ммоль, 4.0 экв.) растворяют в ДМСО (5 мл) и перемешивают при 60° С в течение 3 ч. Растворитель удаляют и остаток очищают с помощью хроматографии с

обращенной фазой с получением желаемого соединения **E-8a** (ВЭЖХ метод А, $t_{\text{удерж.}} = 1.53$ мин, $[M+H]^+ = 418$)

Экспериментальная методика синтеза **E-8b**

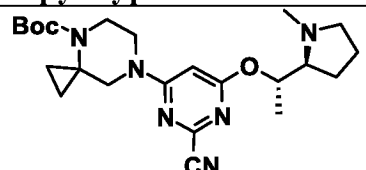


К раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (792 мг, 6.13 ммоль, 1.1 экв.) и DIPEA (1.94 мл, 11.15 ммоль, 2 экв.) в ДМСО (3 мл) медленно добавляют раствор **E-1a** (1000 мг, 97 % чистота, 5.58 ммоль, 1.0 экв.) в ДМСО (3 мл). Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. После того, как наблюдают полное превращение исходных веществ, к смеси добавляют трет-бутил(*R*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1.50 мг, 97 % чистота, 7.25 ммоль, 1.3 экв.) и DIPEA (0.97 мл, 5.58 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 60 мин и добавляют DIPEA (0.97 мл, 5.58 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивают при 70 °С в течение 50 мин и при КТ в течение ночи. После того, как наблюдают полное превращение, реакционную смесь разбавляют водой и ДХМ и фазы разделяют. Водную фазу экстрагируют ДХМ (3 х) и органические фазы объединяют. Растворитель удаляют в вакууме с получением сырого продукта **E-8a**. Сырой продукт растворяют в ацетонитриле и воде, фильтруют и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 95 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого очищенного продукта **E-8b**.

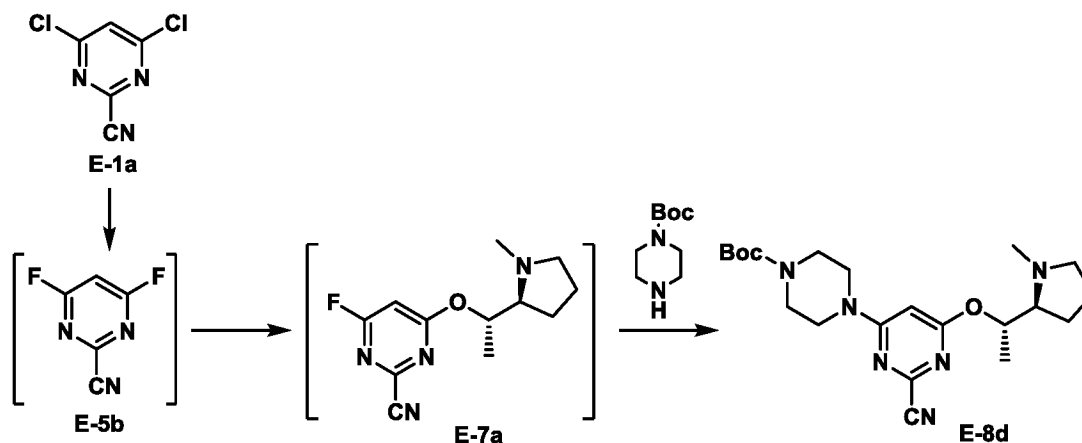
Следующие промежуточные соединения **E-8** (Таблица 13) являются доступными аналогичным способом без выделения соответствующих промежуточных соединений **E-2**. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 13

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8b		1.62	431	А

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-8c		1.67	443	A

Экспериментальная методика синтеза E-8d



К раствору **E-1a** (600 мг, 3.21 ммоль, 93 % чистота, 1.0 экв.) в безводном ДМСО (6 мл) добавляют фторид цезия (1.218 г, 8.02 ммоль, 2.5 экв.) и полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч, пока не наблюдают полное превращение исходных веществ. Полученную в результате суспензию фильтруют и отфильтрованное твердое вещество промывают безводным ДМСО (2 мл). Фильтрат (8 мл) добавляют к (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-олу (453 мг, 3.51 ммоль, 1.1 экв.) и добавляют DIPEA (1.085 мл, 6.38 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. После того, как наблюдают полное превращение исходных веществ, к смеси добавляют раствор трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (674 мг, 3.51 ммоль, 97 % чистота, 1.1 экв.) в безводном ДМСО (3 мл) и DIPEA (1.085 мл, 6.38 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. После того, как наблюдают полное превращение, реакционную смесь разбавляют ацетонитрилом и водой, фильтруют и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 30 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **E-8d**.

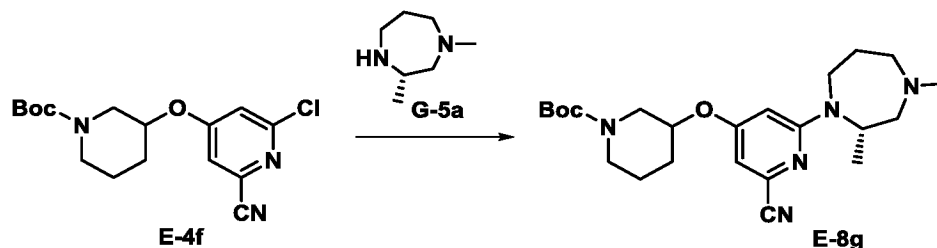
Следующие промежуточные соединения **E-8** (Таблица 14) являются доступными аналогичным способом без выделения соответствующих

промежуточных соединений **E-5** и **E-7**, соответственно. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 14

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8d		1.55	417	A
E-8e		1.67	445	A
E-8f		1.66	445	A

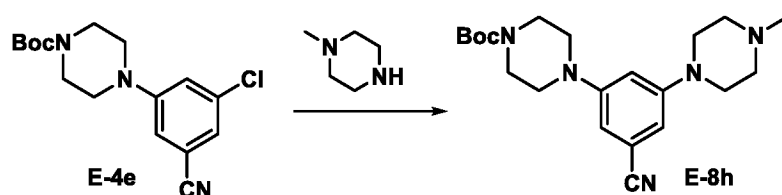
5 Экспериментальная методика синтеза **E-8g** (Метод А)



E-4f (50.0 мг, 0.148 ммоль), **G-5a** (115 мг, 0.740 ммоль, 5.0 экв.) и DIPEA (25.78 мкл, 0.15 ммоль, 1.0 экв.) объединяют с сухим NMP (10 мкл) и смесь перемешивают в закрытом сосуде в течение 1 ч при 120 °С. Продукт выделяют с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 40 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-8g**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “А” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

15 Экспериментальная методика синтеза **E-8h** (Метод В)

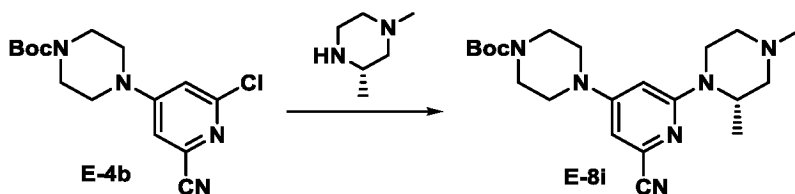


E-4e (400.0 мг, 1.24 ммоль), *N*-метилпиперазин (352.1 мг, 3.48 ммоль, 2.8 экв.), трет-бутоксид натрия (246.3 мг, 2.49 ммоль, 2.0 экв.), 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (74.18 мг, 0.25 ммоль, 0.20 экв.), и

объединяют в сухом диоксане (2.50 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч при 110 °С. После полного превращения смесь концентрируют, разбавляют водой, продукт экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои сушат, фильтруют, и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-8h**.

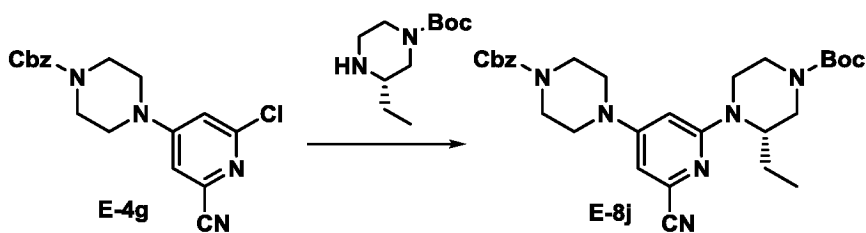
Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “В” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза **E-8i** (Метод С)



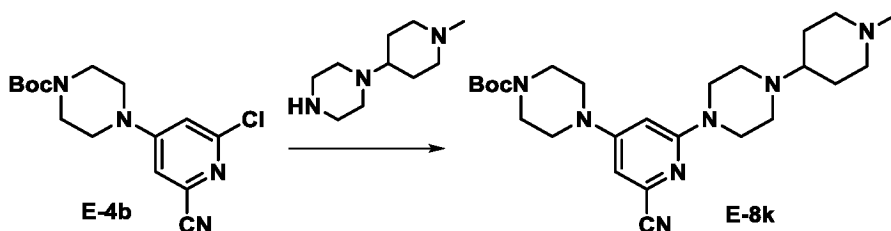
E-4b (1.00 г, 3.10 ммоль), (*S*)-1,3-диметилпиперазин (0.99 г, 8.67 ммоль, 2.80 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (141.85 мг, 0.154 ммоль, 0.05 экв.), ксанфос (184.80 мг, 0.31 ммоль, 0.10 экв.), карбонат цезия (2.019 г, 6.196 ммоль, 2.00 экв.) и сухой диоксан (8.00 мл) объединяют и перемешивают в закрытом сосуде в атмосфере аргона в течение 16 ч при 110 °С. После полного превращения соляной раствор добавляют к смеси и продукт экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 30 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-8i**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “С” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза E-8j (Метод D)

E-4g (3.035 г, 8.51 ммоль), трет-бутил(*S*)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (3.645 г, 17.01 ммоль, 2.00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (778.82 мг, 0.850 ммоль, 0.10 экв.), хлорид 1,3-бис(2,6-ди-*i*-пропилфенил)имидазолия (723.0 мг, 1.701 ммоль, 0.20 экв.), карбонат цезия (8.313 г, 25.514 ммоль, 3.00 экв.) и сухой диоксан (32.00 мл) объединяют и перемешивают в закрытом сосуде в атмосфере аргона в течение 16 ч при 110 °С. После полного превращения соляной раствор добавляют к смеси и продукт экстрагируют ДХМ. Объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 30 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-8j**.

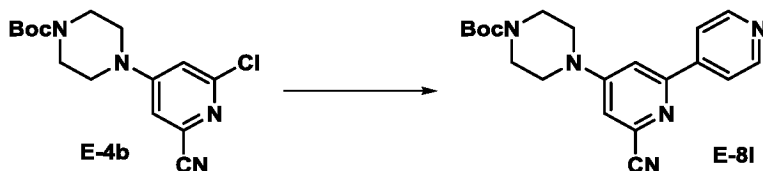
Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “**D**” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза E-8k (Метод E)

E-4b (400 мг, 1.239 ммоль), 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин (273.0 мг, 1.49 ммоль, 1.20 экв.), RuPhos Pd G3 (106.0 мг, 0.120 ммоль, 0.10 экв.), трехосновный фосфат калия (553.0 мг, 2.605 ммоль, 2.10 экв.) и сухой диоксан (3.10 мл) объединяют и перемешивают в закрытом сосуде в атмосфере аргона в течение 2 ч при 85 °С. После полного превращения смесь разбавляют ДХМ и фильтруют. Сырую смесь очищают с помощью нормально-фазовой хроматографии (ДХМ/MeOH/NH₃) с получением **E-8k**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “**E**” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

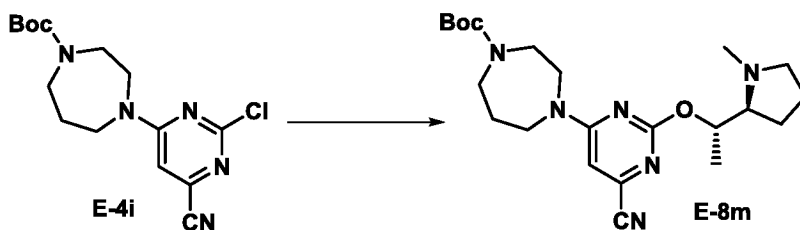
Экспериментальная методика синтеза **E-8l** (Метод F)



E-4b (100 мг, 0.31 ммоль), пиридин-4-бороновую кислоту (45.70 мг, 0.37 ммоль, 1.20 экв.), RuPhos Pd G3 (27.3 мг, 0.031 ммоль, 0.10 экв.), трехосновный фосфат калия (138.1 мг, 0.65 ммоль, 2.10 экв.) и сухой диоксан (0.9 мл) объединяют и перемешивают в закрытом сосуде в атмосфере аргона в течение 1 ч при 80 °С. После полного превращения смесь концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии с получением **E-8l**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “**F**” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

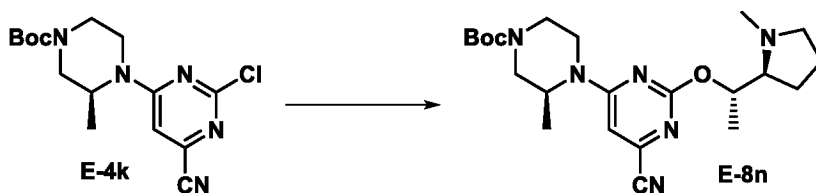
Экспериментальная методика синтеза **E-8m** (Метод G)



К смеси DIPEA (736.3 мкл, 4.23 ммоль, 3 экв.) и **E-4i** (560 мг, 1.41 ммоль, 85 % чистота, 1 экв.) в ДМСО (1 мл) добавляют (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ол (922 мг, 5.64 ммоль, 79 % чистота, 4.0 экв.) и смесь перемешивают при 100 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждают до КТ, разбавляют ацетонитрилом и водой, фильтруют и очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **E-8m**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “**G**” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза **E-8n** (Метод Н)

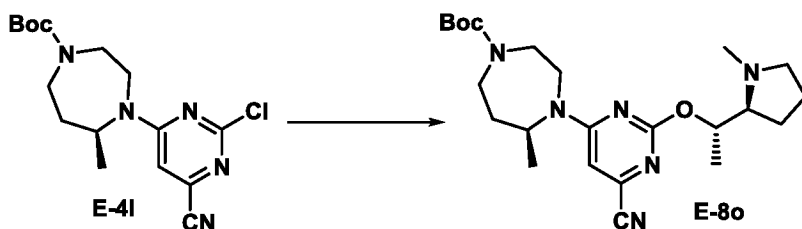


Смесь **E-4k** (1.50 г, 4.44 ммоль, 1.0 экв.) и (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (688 мг, 5.33 ммоль, 1.2 экв.) в ТГФ (45 мл) охлаждают до 0 °С.

- 5 Трет-бутоксид натрия (854 мг, 8.88 ммоль, 2.0 экв.) добавляют при 0 °С к смеси. Смесь медленно нагревают до КТ и перемешивают в течение 2 ч при КТ. Реакционную смесь гасят путем добавления холодной воды и EtOAc. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют EtOAc. Объединенные органические слои промывают соляным раствором и концентрируют в вакууме. Сырой
- 10 продукт очищают путем нормально-фазовой хроматографии (2 % MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта **E-8n**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “Н” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

15 Экспериментальная методика синтеза **E-8o** (Метод I)



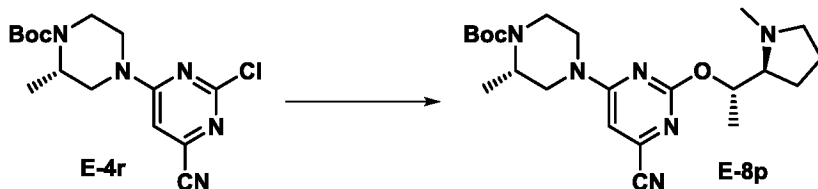
Раствор (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (312 мг, 2.42 ммоль, 1.7 экв.) в ТГФ (3 мл) охлаждают до 0 °С и гидрид натрия (74 мг, 1.85 ммоль, 1.3 экв.) добавляют порциями в течение 10 мин. К смеси медленно добавляют

20 раствор **E-4l** (500 мг, 1.42 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (5 мл) и смесь перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагируют смесью ДХМ и MeOH (9:1).

- Фазы разделяют и органический слой концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают путем нормально-фазовой хроматографии (2 % MeOH в ДХМ) с
- 25 получением желаемого продукта **E-8o**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “**I**” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза **E-8p** (Метод J)



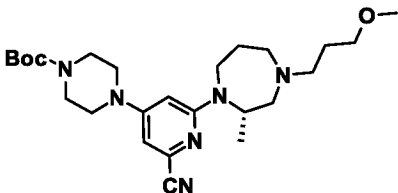
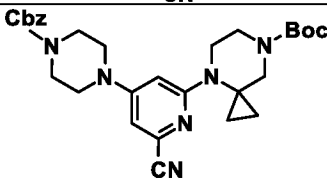
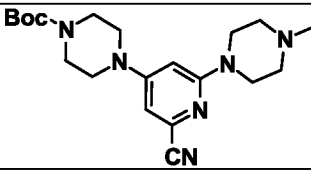
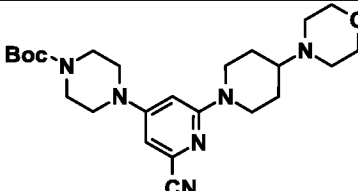
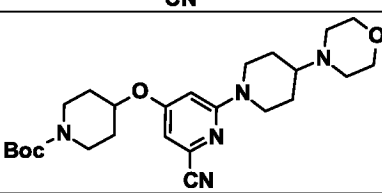
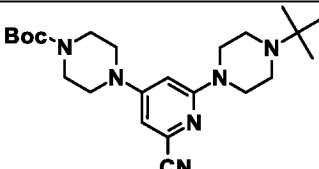
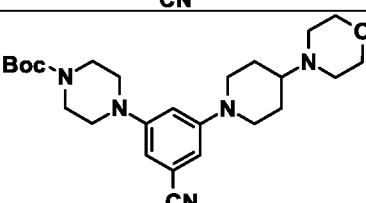
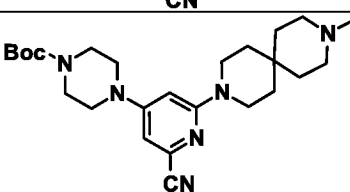
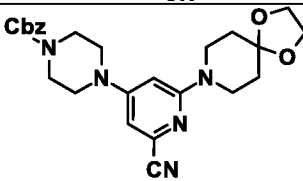
К смеси **E-4r** (200 мг, 0.59 ммоль, 1.0 экв.) и (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (91.8 мг, 0.71 ммоль, 1.2 экв.) в ацетонитриле (1.5 мл) добавляют триметиламин (149.8 мг, 1.48 ммоль, 2.5 экв.). Смесь перемешивают при 40 °С в течение 2 ч. Смесь перемешивают при 80 °С в течение 16 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и сырой продукт очищают путем нормально-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 0 % - 90 % MeOH в ДХМ + аммиак) с получением желаемого продукта **E-8p**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “**J**” (Таблица 15), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 15

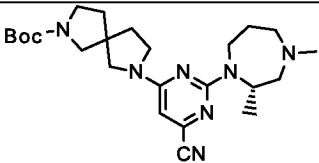
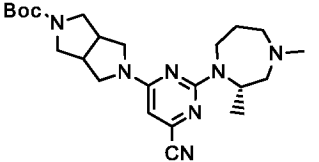
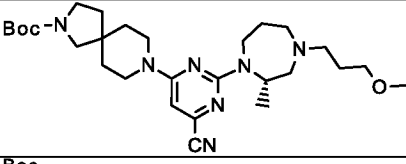
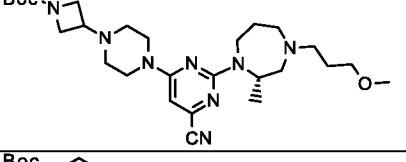
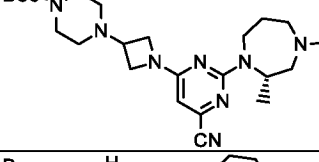
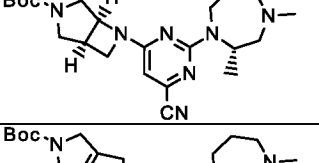
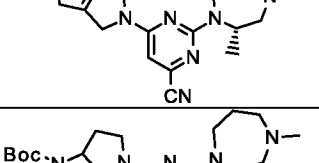
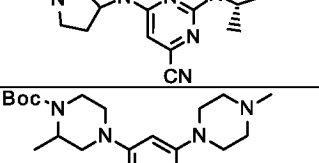
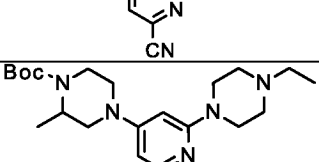
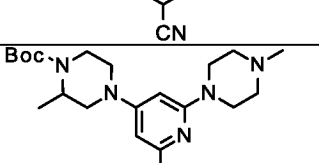
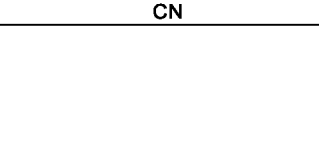
№	метод	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8g	A		1.49	430	A
E-8h	B		0.71	386	B
E-8i	C		0.76	401	B
E-8j	D		1.65	535	A

№	метод	структура	$t_{\text{удерж. [м ин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8k	E		0.68	470	D
E-8l	F		0.54	366	F
E-8m	G		0.43	431	F
E-8n	H		нет данных	нет данных	-
E-8o	I		нет данных	нет данных	-
E-8p	J		0.46	431	F
E-8q	C		0.90	533	B
E-8r	C		0.82	413	B
E-8s	C		0.66	429	B

№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-8t	D		1.55	473	A
E-8u	C		0.91	533	B
E-8v	B		1.23	387	A
E-8w	E		0.70	457	D
E-8x	E		0.77	472	D
E-8y	E		0.84	429	D
E-8z	E		0.73	456	D
E-8aa	E		0.50	455	F
E-8ab	G		нет данных	нет данных	-

№	метод	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8ac	A		1.64	486	A
E-8ad	A		1.61	474	A
E-8ae	A		0.83	472	B
E-8af	A		1.58	488	A
E-8ag	A		1.36	403	A
E-8ah	G		1.53	445	A
E-8ai	G		1.53	445	A
E-8aj	G		1.51	443	A
E-8ak	I		нет данных	нет данных	-
E-8al	J		0.75	443	G
E-8am	J		0.79	457	G

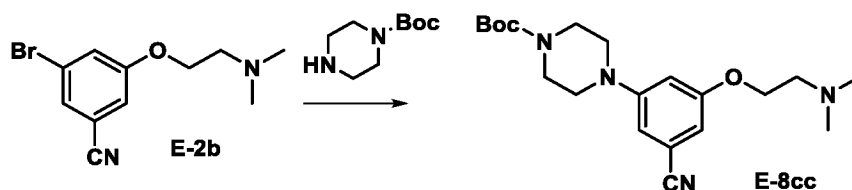
№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-8an	J		0.50	455	F
E-8ao	G		нет данных	нет данных	-
E-8ap	G		1.50	405	A
E-8aq	G		1.42	417	A
E-8ar	B		0.70	387	B
E-8as	A		1.36	402	A
E-8at	G		1.30	376	A
E-8au	A		0.94	514	B
E-8av	A		0.73	430	B
E-8aw	A		0.77	442	B
E-8ax	A		0.78	442	B

№	метод	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8ay	A		1.53	456	A
E-8az	A		1.48	442	A
E-8ba	A		1.69	528	A
E-8bb	A		1.55	529	A
E-8bc	A		1.52	471	A
E-8bd	A		1.40	428	A
E-8be	A		1.55	440	A
E-8bf	A		1.51	442	A
E-8bg	A		0.73	401	B
E-8bh	A		0.80	415	B
E-8bi	A		0.74	401	B

№	метод	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8bj	A		0.65	387	B
E-8bk	A		нет данных	нет данных	-
E-8bl	A		нет данных	нет данных	-
E-8bm	C		1.41	416	A
E-8bn	I		0.73	402	B
E-8bo	A		1.39	402	A
E-8bp	G		0.76	401	B
E-8bq	G		1.24	401	A
E-8br	I		0.70	388	B
E-8bs	G		1.57	460	A
E-8bt	D		1.51	459	A

№	метод	структура	$t_{\text{удерж. [мин]}}$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8bu	G		1.56	416	A
E-8bv	I		1.44	417	A
E-8bw	J		1.54	445	A
E-8bx	I		1.44	417	A
E-8by	J		1.58	417	A
E-8bz	G		1.32	413	A
E-8ca	G		1.36	416	A

Экспериментальные методики синтеза промежуточных соединений E-8cc



E-2b (3.94 г, 20.93 ммоль, 4.0 экв.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат
 (1.76 г, 5.23 ммоль, 1.0 экв.), трет-бутоксид натрия (2.01 г, 20.93 ммоль, 4.0 экв.),
 2-(ди-трет-бутилфосфино)-бифенил (624.45 мг, 0.21 ммоль, 0.4 экв.), трис-
 (дибензилиденактон)-дипалладий (479.05 мг, 0.052 ммоль, 0.1 экв.) в диоксане
 (10 мл) добавляют в герметичную трубку и встряхивают при 45 °С под азотом в
 течение ночи. Реакционную смесь смешивают с EtOAc и водой и экстрагируют в
 EtOAc. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и очищают путем

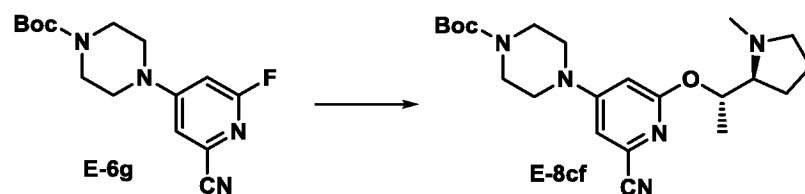
нормально-фазовой хроматографии на силикагеле (ДХМ:МеОН от 100:0 до 80:20).

Следующие промежуточные соединения **Е-8** (Таблица 16) являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **Е-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 16

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
Е-8сс		1.28	375	A
Е-8сd		1.35	389	A
Е-8сe		1.43	401	A

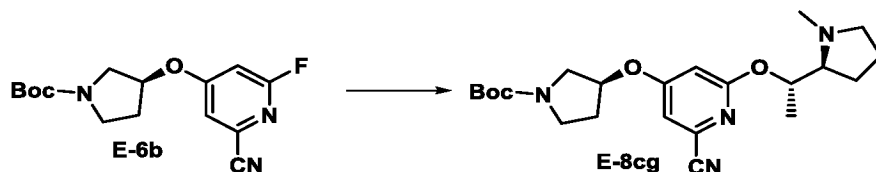
Экспериментальная методика синтеза **Е-8cf** (Метод К)



К раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (1.335 г, 8.16 ммоль, 2.5 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляют гидрид натрия (60 % дисперсия в минеральном масле, 652.8 мг, 16.32 ммоль, 5.0 экв.) при КТ. Смесь перемешивают в течение 10 мин при КТ и добавляют **Е-6g** (1.00 г, 3.26 ммоль, 1.0 экв.). Смесь перемешивают в течение 3 ч при КТ. Реакционную смесь гасят путем добавления воды и EtOAc. Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют, сушат, фильтруют, и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии с получением **Е-8cf**.

Промежуточные соединения **Е-8**, отмеченные “К” (Таблица 17), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **Е-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

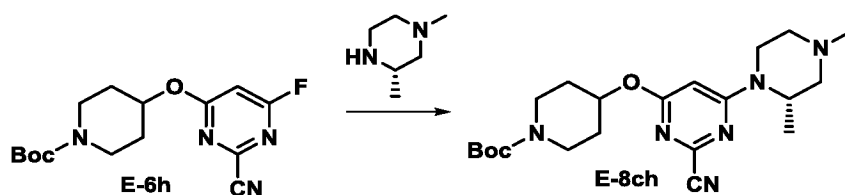
Экспериментальная методика синтеза **E-8cg** (Метод L)



К раствору (*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-ола (52.6 мг, 0.41 ммоль, 5.0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляют трет-бутоксид калия (45.6 мг, 0.41 ммоль, 5.0 экв.) при КТ. Смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ и добавляют **E-6b** (25.0 мг, 0.081 ммоль, 1.0 экв.). Смесь перемешивают в течение 15 мин при КТ. Реакционную смесь гасят путем добавления воды и EtOAc. Фазы разделяют и водную фазу экстрагируют EtOAc. Органические слои объединяют и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии с получением **E-8cg**.

Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “L” (Таблица 17), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Экспериментальная методика синтеза **E-8ch** (Метод M)



E-6h (100.0 мг, 0.31 ммоль, 1.0 экв.) и (*S*)-1,3-диметилпиперазин (42.5 мг, 0.37 ммоль, 1.2 экв.) растворяют в ДМСО (1 мл) при КТ и добавляют DIPEA (115.0 мкл, 0.62 ммоль, 2.0 экв.) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют ацетонитрилом и водой и очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии с получением **E-8ch**.

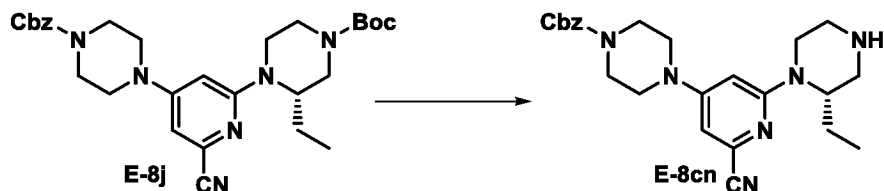
Промежуточные соединения **E-8**, отмеченные “M” (Таблица 17), являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 17

№	метод	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8cf	К		0.80	416	В

№	метод	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-8cg	L		1.52	417	A
E-8ch	M		1.55	417	A
E-8ci	L		1.53	417	A
E-8cj	L		1.66	432	A
E-8ck	L		0.92	456	G
E-8cl	L		0.95	470	G
E-8cm	L		0.59	459	F

Экспериментальная методика синтеза **E-8cn**

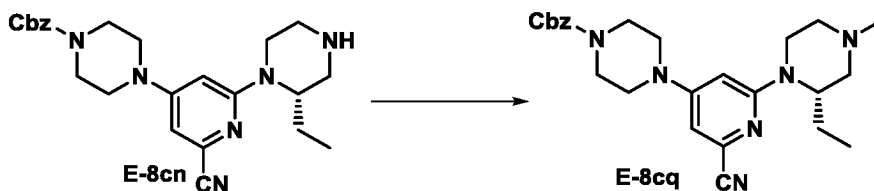


E-8j (2.404 г, 4.50 ммоль) в ДХМ (41 мл) обрабатывают HCl (4 М в диоксане, 8.33 мл, 33.31 ммоль, 7.4 экв.) и смесь перемешивают в течение 5 ч при КТ. После полного превращения, смесь концентрируют и сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 25 % - 100 % ацетонитрила в воде) с получением **E-8cn**.

Следующие промежуточные соединения **E-8** (Таблица 18) являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 18

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
E-8cn		1.35	435	A
E-8co		0.66	433	B
E-8cp		0.65	433	B

Экспериментальная методика синтеза E-8cq

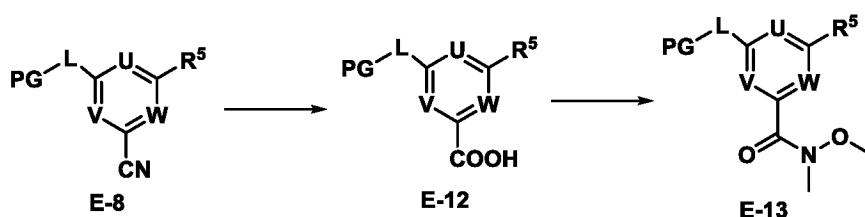
- 5 **E-8cn** (231 мг, 0.532 ммоль) в ДХМ (10.72 мл) обрабатывают формальдегидом (37 % в воде, 79.89 мкл, 1.06 ммоль, 2.0 экв.), уксусной кислотой (304.0 мкл, 5.32 ммоль, 10.0 экв.), и небольшим количеством молекулярных сит и смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют триацетоксиборгидрид натрия (232.3 мг, 1.06 ммоль, 2.0 экв.) и смесь
- 10 перемешивают в течение 2 ч при КТ. После полного превращения смесь разбавляют соляным раствором и продукт экстрагируют ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат, фильтруют и концентрируют и сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **E-8cq**.
- 15 Следующие промежуточные соединения **E-8** (Таблица 19) являются доступными аналогичным способом. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 19

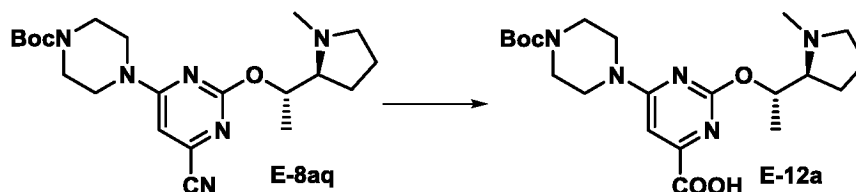
№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-8cq		1.47	449	A
E-8cr		1.43	447	A
E-8cs		1.34	447	A

Схема 3:

PG = защитная группа



5

Экспериментальная методика синтеза E-12a

К раствору **E-8aq** (1.776 г, 4.26 ммоль, 1 экв.) в MeOH (35 мл) добавляют раствор гидроксида натрия в воде (16 мл, 4 М, 63.96 ммоль, 15.0 экв.) и полученную в результате смесь перемешивают при 65 °С в течение 1.5 ч. Объем реакционной смеси уменьшают при пониженном давлении для удаления крупных частей MeOH и оставшийся водный раствор тщательно нейтрализуют водным раствором HCl (8 М). Смесь разбавляют ацетонитрилом и очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 85 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **E-12a**.

10

15

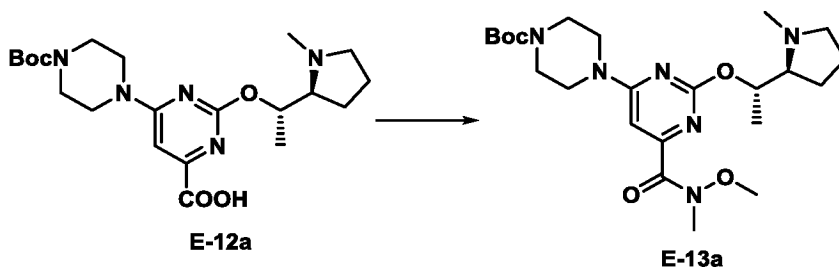
Следующие промежуточные соединения **E-12** (Таблица 20) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **E-8**. Сырой продукт **E-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

5

Таблица 20

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-12a		0.92	436	A
E-12b		0.92	450	A
E-12c		1.02	464	A
E-12d		1.02	464	A
E-12e		1.02	462	A
E-12f		0.94	436	A
E-12g		1,02	451	A
E-12h		0.94	436	A

Экспериментальная методика синтеза **E-13a**



Гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (725 мг, 7.43 ммоль, 2.0 экв.) суспендируют в ТГФ (10 мл) и добавляют DIPEA (3.236 мл, 18.58 ммоль, 5.0 экв.) и смесь перемешивают в течение 15 мин при КТ. Раствор промежуточного соединения **E-12a** (1.618 г, 3.72 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (10 мл) и НАТУ (1.586 г, 4.09 ммоль, 1.1 экв.) добавляют к смеси и смесь перемешивают в течение 45 мин. К смеси добавляют воду, разбавляют ацетонитрилом и фильтруют.

Фильтрат очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 20 % - 90 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **E-13a**.

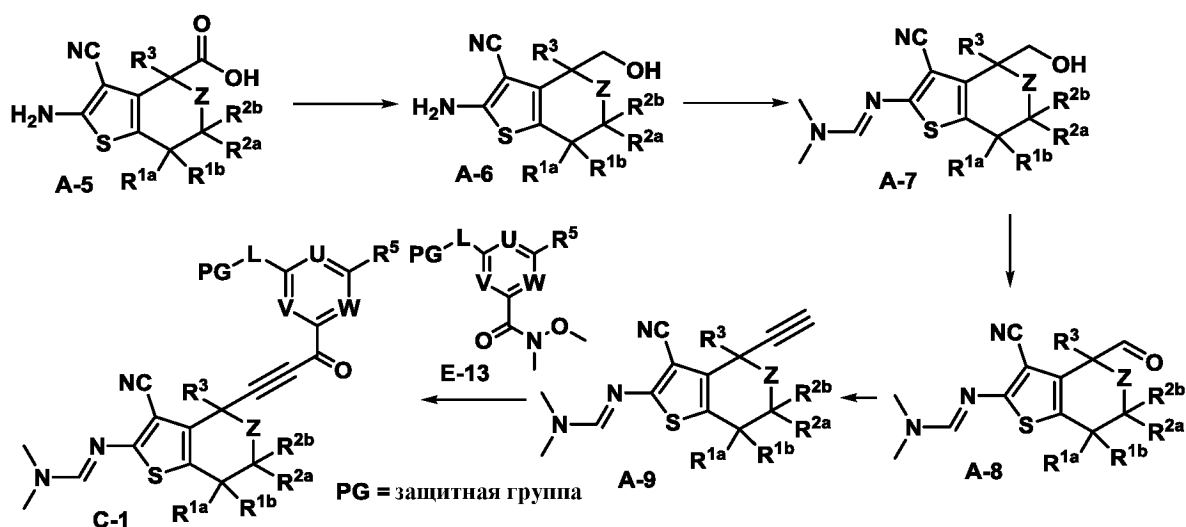
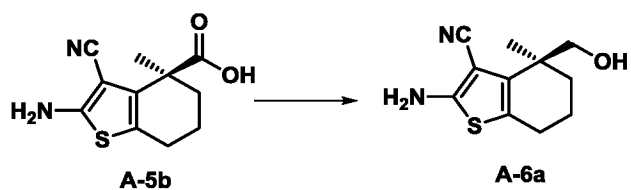
Следующие промежуточные соединения **E-13** (Таблица 21) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **E-12**. Сырой продукт **E-13** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 21

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-13a		1.28	479	A
E-13b		1.40	493	A
E-13c		1.45	507	A

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
E-13d		1.45	507	A
E-13e		1.46	505	A
E-13f		1.36	479	A
E-13g		1.48	494	A
E-13h		1.35	479	A

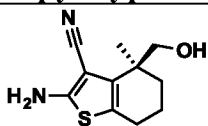
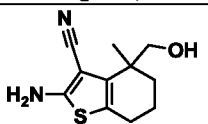
Схема 4:

Экспериментальная методика синтеза A-6a

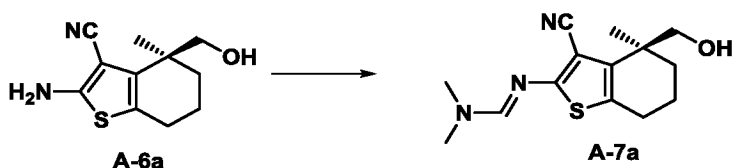
К раствору **A-5b** (22.00 г, 93.11 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляют CDI (17.12 г, 102.42 ммоль, 1.1 экв.) и смесь перемешивают при 50 °С в течение 1 ч. Смесь охлаждают до КТ и боргидрид натрия (10.78 г, 279.32 ммоль, 3.0 экв.), суспендированный в 5 мл воды, медленно добавляют к реакционной смеси (экзотермическая реакция). После добавления смесь перемешивают в течение 1 ч и потом гасят путем медленного добавления воды (250 мл). ТГФ удаляют в вакууме и полученную в результате смесь экстрагируют EtOAc (3 x 120 мл). Объединенный органический слой промывают водой (3 x 100 мл) и органический слой сушат MgSO₄. Растворители удаляют в вакууме и сырой продукт используют на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения **A-6** (Таблица 22) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **A-5**. Сырой продукт **A-6** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 22

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
A-6a		0.91	223	A
A-6b		0.91	223	A

Экспериментальная методика синтеза **A-7a**

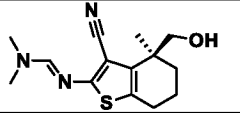
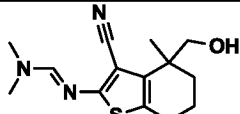


A-6a (21.10 г, 75.93 ммоль, 80 % чистота, 1.0 экв.) смешивают с *N,N*-диметилацеталем диметилформамида (57.6 г, 454.37 ммоль, 94 % чистота, 6.0 экв.) и облучают в ультразвуковой ванне в течение 15 мин пока смесь не станет прозрачным раствором. Добавляют воду (200 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при КТ до образования осадка. Осадок фильтруют и добавляют воду (100 мл). Смесь облучают в ультразвуковой ванне в течение 15 мин и осадок фильтруют. Осадок промывают изопропанолом (25

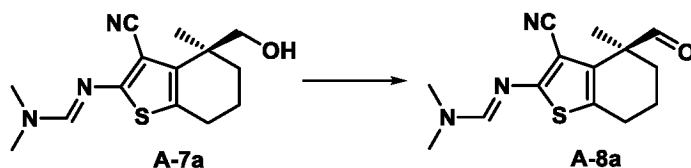
мл) и сушат в вакууме при 45 °С в течение ночи с получением **A-7a**, которое используют на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения **A-7** (Таблица 23) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **A-6**. Сырой продукт **A-7** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 23

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
A-7a		1.11	278	A
A-7b		1.11	278	A

Экспериментальная методика синтеза **A-8a**

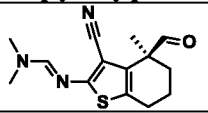
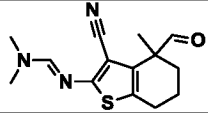


Раствор оксалилхлорида (12.2 мл, 144.20 ммоль, 2.5 экв.) в ДХМ (120 мл) охлаждают до -78 °С. Раствор сухого ДМСО (18.44 мл, 259.57 ммоль, 4.5 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляют по каплям к реакционной смеси (экзотермическая реакция). Смесь перемешивают в течение 30 мин при -78 °С. **A-7a** (16.00 г, 57.68 ммоль, 1.0 экв.) медленно добавляют к реакционной смеси. Смесь перемешивают в течение 30 мин при -78 °С и добавляют по каплям триметиламин (71.96 мл, 519.32 ммоль, 9.0 экв.). Реакционную смесь медленно нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 2 ч. Добавляют к смеси воду и ДХМ и фазы разделяют. Водный слой экстрагируют дважды ДХМ и объединенный органический слой промывают трижды водой. Органический слой сушат MgSO₄ и растворители удаляют в вакууме с получением сырого промежуточного соединения **A-8a**, которое используют без дополнительной очистки на следующих стадиях.

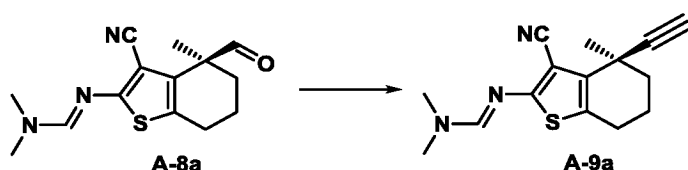
Следующие промежуточные соединения **A-8** (Таблица 24) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных

соединений **A-7**. Сырой продукт **A-8** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 24

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
A-8a		1.21	276	A
A-8b		1.21	276	A

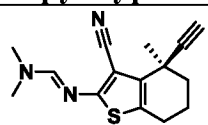
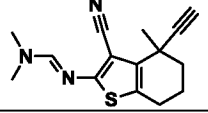
5 Экспериментальная методика синтеза **A-9a**



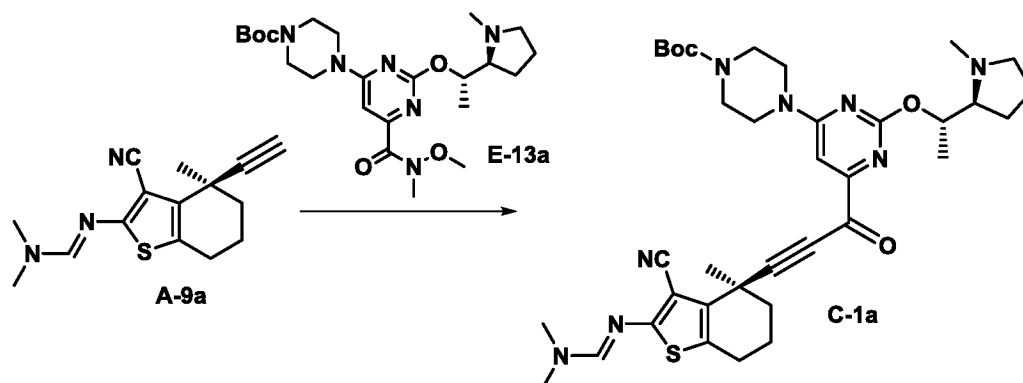
Смесь **A-8a** (15.90 г, 57.75 ммоль, 1.0 экв.), Cs_2CO_3 (22.58 г, 69.26 ммоль, 1.2 экв.) и MeOH (120 мл) охлаждают до 0 °С и раствор реагента Бестмана-Охиры (диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат; 12.20 г, 63.52 ммоль, 1.1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляют по каплям к реакционной смеси. Через 3 ч при 0 °С реакционную смесь медленно нагревают до КТ. После полного превращения, MeOH удаляют в вакууме и добавляют к смеси воду (500 мл) и EtOAc (500 мл). Фазы разделяют и водный слой экстрагируют дважды EtOAc. Объединенный органический слой промывают водой трижды и сушат над MgSO_4 и растворители удаляют в вакууме. Остаток смешивают с диэтиловым эфиром и перемешивают в течение 30 мин при КТ. Смесь охлаждают до 0 °С и перемешивают в течение дополнительных 30 мин перед тем, как её фильтруют и промывают небольшим количеством холодного диэтилового эфира. Осадок сушат в вакууме при 45 °С с получением промежуточного соединения **A-9a**, которое используют на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Следующие промежуточные соединения **A-9** (Таблица 25) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **A-8**. Сырой продукт **A-9** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 25

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
A-9a		1.33	272	A
A-9b		1.33	272	A

Экспериментальная методика синтеза C-1a

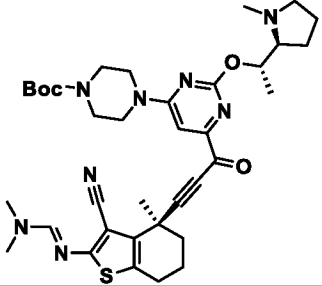
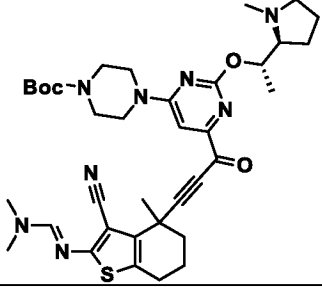
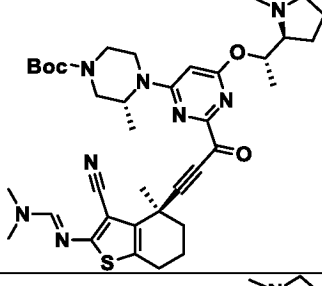
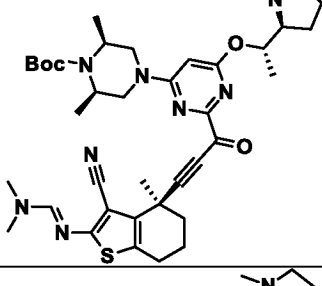
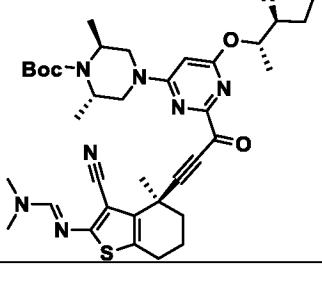


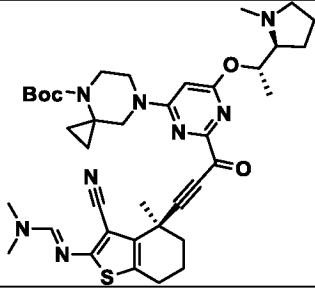
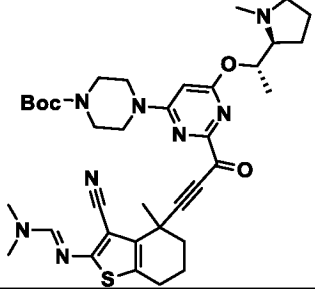
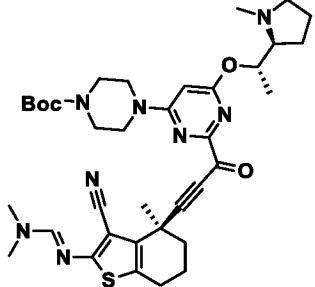
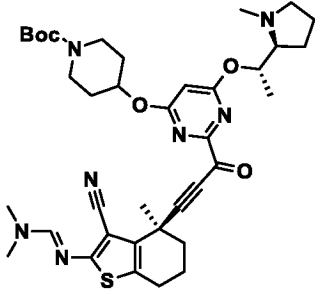
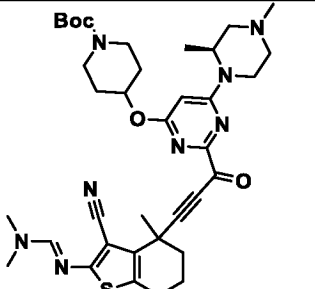
- 5 К раствору **A-9a** (132 мг, 0.47 ммоль, 1.01 экв.) в ТГФ (1 мл) при -78°C добавляют LiHMDS (1.123 мл, 1.123 ммоль, 2.4 экв., 1 М в ТГФ) по каплям. Раствор **E-13a** (224 мг, 0.47 ммоль, 1.00 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляют к смеси при -78°C и смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C . Смесь медленно нагревают до КТ и перемешивают в течение 5 мин. Контроль реакции с
- 10 помощью ВЭЖХ-МС показывает образование продукта и остаточных исходных веществ **A-9a** и **E-13a**. Смесь охлаждают до -78°C и дополнительное количество LiHMDS (0.56 ммоль, 0.56 ммоль, 1.2 экв., 1 М в ТГФ) добавляют по каплям к смеси. Смесь перемешивают при -78°C в течение 25 мин и медленно нагревают до КТ и перемешивают при этой температуре в течение 10 мин. После
- 15 завершения реакцию смесь гасят водой и разбавляют EtOAc. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды EtOAc. Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток вносят в ацетонитрил и воду и очищают с помощью основной обращенно-фазовой
- 20 хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **C-1a**.

Следующие промежуточные соединения **C-1** (Таблица 26) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных

соединений **Е-13** и **А-9**. Сырой продукт **С-1** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

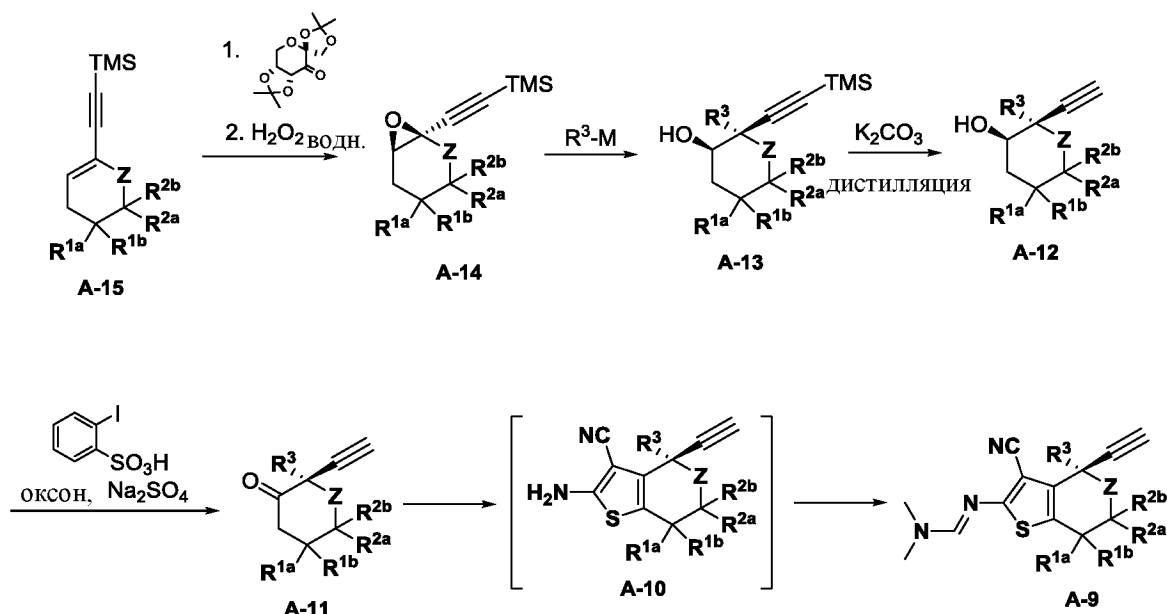
Таблица 26

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
С-1a		1.72	689	A
С-1b		1.76	689	A
С-1c		1.76	703	A
С-1d		1.79	717	A
С-1e		1.81	717	A

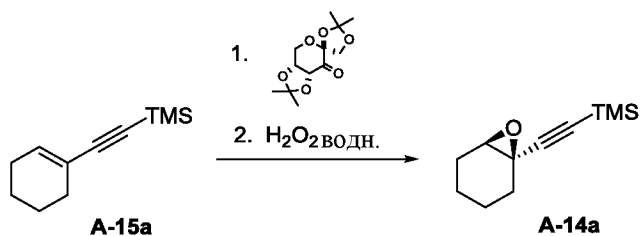
№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-1f		1.78	715	A
C-1g		1.80	689.00	A
C-1h		1.70	689	A
C-1i		1.82	704	A
C-1j		1.70	689	A

Альтернативный синтез структурного блока A-9

Схема 5:



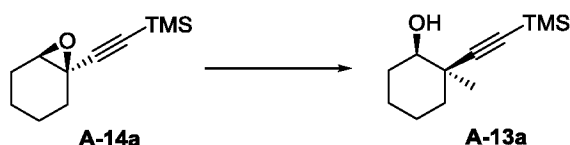
Альтернативный синтез структурного блока A-9 начинается с ТМС-защищенного алкина **A-15**, который подвергается асимметрическому эпексидированию с использованием катализатора SHI ($\rightarrow$ **A-14**) с последующей обработкой металлоорганическим нуклеофилом, например, реагентом Гриньяра, для введения остатка R^3 ($\rightarrow$ **A-13**). Снятие защиты TMS в присутствии основания, например, K_2CO_3 , приводит к образованию гидрокси промежуточного соединения **A-12**, которое затем подвергается окислению с получением циклического кетона **A-11**. Замыкание бициклического кольца малонитрилом и серой в конечном итоге дает аминотиотен **A-10**. Затем **A-9** получают после защиты аминогруппы в виде формамидина.

Экспериментальная методика синтеза A-14a

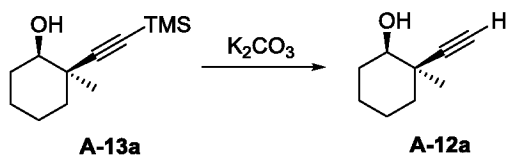
К раствору **A-15a** (25.0 г, 140.18 ммоль, 1.0 экв.) и катализатора Ши ((3a'R,4S,7a'R)-2,2,2',2'-тетраметилдигидроspиро[[1,3]диоксолан-4,6'-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран]-7'(4'H)-он; 7.24 г, 28.04 ммоль, 0.2 экв.) в ацетонитриле (175 мл) при 0 °C добавляют раствор K_2CO_3 (48.37 г, 350.00

ммоль, 2.5 экв.) и ETDA (этилендиаминтетрауксусная кислота; 20.5 мг, 0.07 ммоль, 4.99×10^{-4} экв.) в воде (175 мл). Кэнергично размешиваемой реакционной смеси медленно добавляют H_2O_2 (56.1 мл, 560.71 ммоль, 30 %, 4.0 экв.) в течение 0.5-1 ч. По завершению добавления, реакционную смесь перемешивают при 0 °C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь гасят гептаном (125 мл). Фазы разделяют, и водный слой экстрагируют гептаном (125 мл) трижды. Объединенный органический слой промывают насыщ. водным раствором Na_2SO_3 (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта **A-14a**. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 мГц): δ 3.34-3.32 (m, 1H), 2.10-2.09 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.16 (m, 9H).

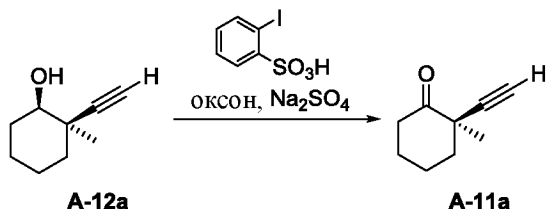
Экспериментальная методика синтеза **A-13a**



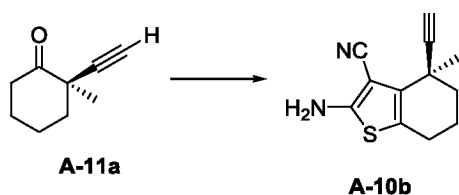
В сухую колбу под N_2 добавляют LiCl (0.5 М в ТГФ; 12.35 мл, 61.75 ммоль, 1.2 экв.). Раствор охлаждают до $-5 - 0$ °C, и к этому охлажденному раствору последовательно добавляют $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.6 М в ТГФ; 1.03 мл, 0.62 ммоль, 0.012 экв.) и MeMgCl (3 М в ТГФ; 20.58 мл, 61.75 ммоль, 1.2 экв.). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 10-15 мин, и в этот момент добавляют по каплям **A-14a** (10.00 г, 51.45 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь нагревают до КТ. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до $-5 - 0$ °C и гасят насыщ. NH_4Cl водным раствором (40 мл). Наблюдают газообразование, и удаляют охлаждающую партию. Фазы разделяют. Водный слой экстрагируют МТВЕ (50 мл) трижды. Объединенный органический слой сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью колоночной флэш-хроматографии (изократический, 10 % МТВЕ в гексане) с получением желаемого продукта **A-13a**. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 400 мГц): δ 4.56 (d, $J = 5.0$ Гц, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.19-1.18 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.12 (t, $J = 3.5$ Гц, 9H).

Экспериментальная методика синтеза A-12a

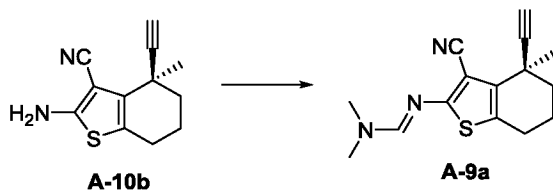
К раствору **A-13a** (6.76 г, 32.13 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (87.5 мл) добавляют K₂CO₃ (6.21 г, 44.95 ммоль, 1.4 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ. После завершения реакции, реакционную смесь фильтруют. Отфильтрованные твердые вещества промывают MeOH (20 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме и затем разбавляют MTBE (100 мл). Наблюдают осаждение и твердые вещества фильтруют. Отфильтрованные твердые вещества ополаскивают MTBE (25 мл) дважды. Собранный фильтрат промывают 14 масс.% NH₄Cl водным раствором. Водный слой обратно экстрагируют с MTBE (25 мл), затем сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают путем дистилляции (25-30 мбар, температура ванны 125-150 °C, головная температура 85-87 °C) с получением желаемого продукта **A-12a**. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ 4.59 (d, *J* = 5.0 Гц, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 3H), 1.49-1.42 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.18 (s, 3H).

Экспериментальная методика синтеза A-11a

К раствору Na₂SO₄ (20.0 г), 2-йодбензолсульфокислоты (0.78 г, 2.75 ммоль, 0.04 экв.) и оксона (35.90 г, 116.7 ммоль, 1.7 экв.) в ацетонитриле (100 мл) добавляют **A-12a** (10.0 г, 68.67 ммоль, 94% чистота, 1 экв.). Реакционную смесь энергично перемешивают и нагревают до 70-75 °C. Через 20-24 ч, реакционную смесь охлаждают до 20-25 °C, и в этот момент добавляют MTBE (100 мл). Полученную суспензию фильтруют; твердые вещества промывают MTBE (20 мл). Фильтрат концентрируют при ≥35 торр. Сырой продукт очищают фракционной дистилляцией (30-35 торр, 110-120 °C) с получением желаемого продукта **A-11a**. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 3.02-2.95 (td, *J* = 13.6, 6.0 Гц, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.34-2.31 (d, *J* = 13.2 Гц, 1H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).

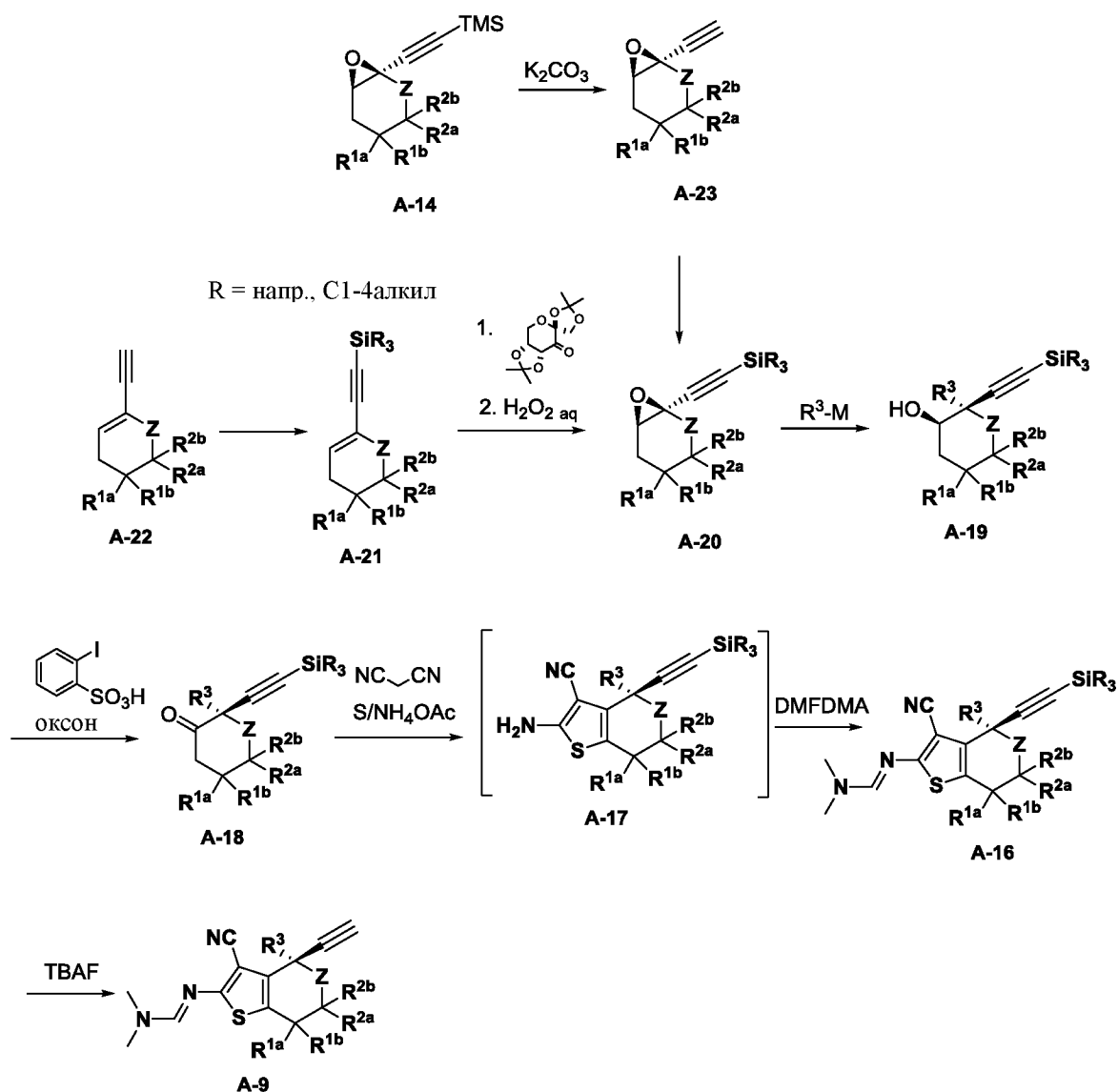
Экспериментальная методика синтеза **A-10b**

К раствору **A-11a** (9.72 г, 71.37 ммоль, 1.00 экв.), серы (2.42 г, 74.94 ммоль, 1.05 экв.) и NH_4OAc (5.5 г, 71.37 ммоль, 1.00 экв.) в EtOH (9.7 мл) при 50 °С
 5 медленно добавляют раствор малонитрила (5.02 г, 74.94 ммоль, 1.50 экв.) в EtOH (38.9 мл). Через 2 ч, когда превращение в **A-10b** завершено, реакционную смесь переносят на следующую стадию без выделения.

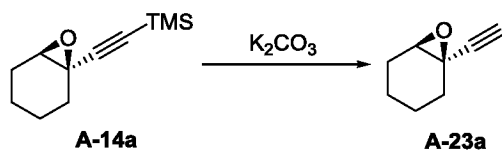
Экспериментальная методика синтеза **A-9a**

К реакционной смеси, содержащей **A-10b** в EtOH, при 50 °С добавляют ДМФА-DMA (47.41 мл, 357 ммоль, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 5-6 ч, и в этот момент реакционную смесь гасят H_2O (97.2 мл) и дают ей перемешаться и охладиться до КТ в течение ночи. Сырой продукт фильтруют и отфильтрованные влажные твердые вещества вносят в
 15 EtOH (48.6 мл). Полученную суспензию перемешивают при 70 °С в течение 3 ч и затем при КТ в течение ночи. Твердые вещества фильтруют и промывают гептаном (29.2 мл). Твердые вещества перекристаллизовывают из EtOH (29.2 мл); полученную суспензию перемешивают при 70 °С в течение 3 ч и затем при КТ в течение 10-12 ч. Твердые вещества фильтруют, промывают гептаном (29.2
 20 мл), и дополнительно сушат в вакууме при 60 °С с получением **A-9a**.

Схема 6:



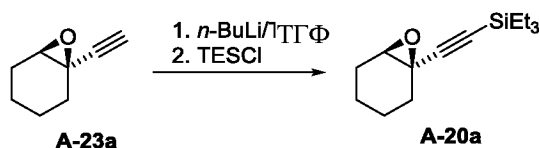
Экспериментальная методика синтеза A-23a



- 5 К раствору **A-14a** (10.0 г, 40.2 ммоль, 78.1 % чистота, 1.00 экв.) в MeOH (100 мл) добавляют K_2CO_3 (0.056 г, 0.41 ммоль, 0.01 экв.). Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 3-5 ч. После завершения реакции, гептан (50 мл) и H_2O (20 мл) добавляют к перемешиваемой реакционной смеси. Фазы разделяют, и водный слой экстрагируют гептаном (25 мл). Объединенный
- 10 органический слой, содержащий **A-23a**, переносят на следующую стадию без

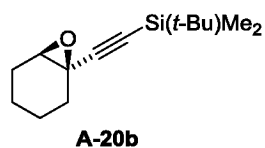
концентрации растворителя, чтобы избежать потери продукта из-за его летучести.

Экспериментальная методика синтеза **A-20a**

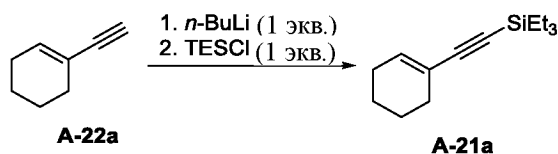


- 5 К раствору **A-23a** (15 г, 8.72 ммоль, 7.1 % чистота, 1.00 экв.) в гептане из предыдущей операции добавляют ТГФ (15 мл). Смесь раствора охлаждают до – 25 °С, и в этот момент *n*-BuLi (2.5 М в гексане, 6.97 мл, 17.44 ммоль, 2.00 экв.) добавляют с помощью дополнительной воронки. После перемешивания в течение 10-15 мин, медленно добавляют TESCl (1.83 мл, 10.90 ммоль, 1.25 экв.).
- 10 Через 30 дополнительных минут, **A-23a** расходуется и реакционную смесь нагревают до –5 °С, и в этот момент её гасят 20 масс.% NH₄Cl водным раствором (14 мл). Смесь раствора дополнительно нагревают до КТ. Фазы разделяют. Органический слой промывают 18 масс.% NH₄Cl водным раствором (7 мл) и затем концентрируют в вакууме с получением **A-20a**. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 мГц):
- 15 δ 3.30 (s, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.88 Гц, 9H), 0.57 (q, *J* = 7.88 Гц, 6H).

- Соответствующее промежуточное соединение **A-20b** (трет-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом с
- 20 использованием TBSCl:



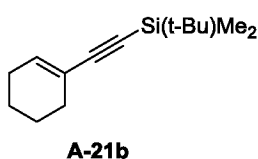
Экспериментальная методика синтеза **A-21a**



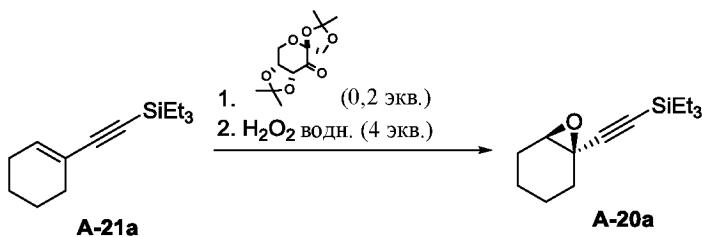
- 25 К раствору **A-22a** (25 г, 233.83 ммоль, 1.00 экв.) в ТГФ (250 мл) при –25 °С добавляют *n*-BuLi (2.5 М в гексане, 95.0 мл, 237.50 ммоль, 1.02 экв.) с помощью дополнительной воронки в течение 30-40 мин. После перемешивания в течение 10-15 мин, медленно добавляют TESCl (40.65 мл, 241.43 ммоль, 1.03 экв.). Через

дополнительных 30 мин, реакционную смесь нагревают до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, и в этот момент её гасят 20 масс.% водным раствором NH_4Cl (200 мл). Смесь раствора дополнительно нагревают до КТ. Фазы разделяют. Органический слой концентрируют в вакууме с получением **A-21a**. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6.25-6.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.84$ Гц, 9H), 0.60 (q, $J = 7.84$ Гц, 9H).

Соответствующее промежуточное соединение **A-21b** (трет-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом с использованием TBSCl :

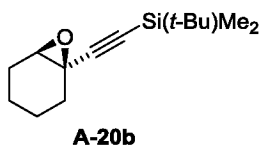


Экспериментальная методика синтеза **A-20a**



К раствору **A-21a** (20.0 г, 82.03 ммоль, 90.4 % чистота, 1.0 экв.) и катализатора Ши ((3a'R,4S,7a'R)-2,2,2',2'-тетраметилдигидроspиро[[1,3]диоксолан-4,6'-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиран]-7'(4'H)-он; 4.39 г, 16.43 ммоль, 0.2 экв.) в ацетонитриле (160 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляют раствор K_2CO_3 (28.3 г, 205.06 ммоль, 2.5 экв.) и ETDA (этилендиаминтетрауксусная кислота; 11.98 мг, 0.04 ммоль, 4.99×10^{-4} экв.) в воде (102.5 мл). К интенсивно перемешиваемой реакционной смеси медленно добавляют H_2O_2 (33.5 мл, 328.09 ммоль, 30 %, 4.0 экв.) в течение 1.5-2 ч. По завершению добавления, реакционную смесь перемешивают при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 14-16 ч. Реакционную смесь гасят гептаном (100 мл). Фазы разделяют, и водный слой экстрагируют гептаном (100 мл) трижды. Объединенный органический слой промывают насыщ. водным раствором Na_2SO_3 (40 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта **A-20a**.

Соответствующее промежуточное соединение **A-20b** (трет-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом из **A-21b**:

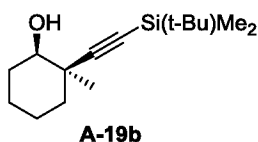


5 Экспериментальная методика синтеза A-19a

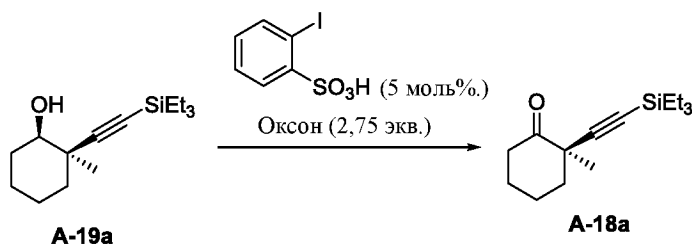


В сухую колбу под N₂ добавляют **A-20a** (10.00 г, 34.43 ммоль, 81.4 % чистота, 1.0 экв.), LiCl (0.5 М в ТГФ; 82.6 мл, 61.75 ммоль, 1.2 экв.) и LaCl₃·2LiCl (0.6 М в ТГФ; 1.72 ммоль, 2.9 мл, 0.05 экв.). Раствор охлаждают до – 5 - 0 °С и MeMgCl (3 М в ТГФ; 20.0 мл, 60.25 ммоль, 1.75 экв.) добавляют в течение 20-30 мин. Полученную в результате смесь перемешивают в течение при 0 °С в течение 30 мин, и затем при КТ в течение 14-16 ч. После завершения реакции, МТВЕ (105 мл) добавляют и реакционную смесь охлаждают до –5 - 0 °С. Реакционную смесь гасят 1н. HCl (69.0 мл, 69.0 ммоль, 2 экв.) по каплям. После перемешивания в течение дополнительных 15-20 мин, фазы разделяют. Водный слой экстрагируют МТВЕ (52.5 мл). Объединенный органический слой сушат в течение Na₂SO₄ и затем концентрируют в вакууме с получением желаемого продукта **A-19a**. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 мГц): δ 3.20-3.10 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.30-1.10 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.85 Гц, 9H), 0.60 (q, J = 7.85 Гц, 6H).

Соответствующее промежуточное соединение **A-19b** (трет-бутилдиметилсилильную защитную группу (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом из **A-20b**:

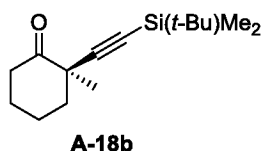


Экспериментальная методика синтеза **A-18a**

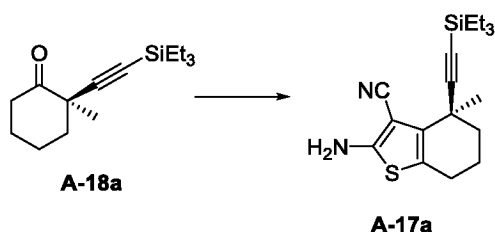


К интенсивно перемешиваемому раствору оксона (23.72 г, 77.16 ммоль, 2.75 экв.), 2-йодбензолсульфокислоты (407 мг, 1.40 ммоль, 0.05 экв.) и **A-19a** (10.7 г, 28.06 ммоль, 66.2 % чистота, 1.0 экв.) в ацетонитриле (71 мл) при КТ добавляют H₂O (0.51 мл, 28.06 ммоль, 1 экв.). Полученную реакционную смесь нагревают при 70-75 °С в течение 16-18 ч. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждают до 20-25 °С и разбавляют МТБЕ (71 мл). Полученную суспензию перемешивают в течение 10-15 мин и затем фильтруют с помощью вакуумной фильтрации. Отфильтрованные твердые вещества промывают МТБЕ (71 мл). Фильтрат концентрируют при 40 °С в вакууме с получением **A-18a**. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 МГц): δ 3.10-2.95 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.85 Гц, 9H), 0.57(q, *J* = 7.85 Гц, 6H).

Соответствующее промежуточное соединение **A-18b** (трет-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом из **A-19b**:



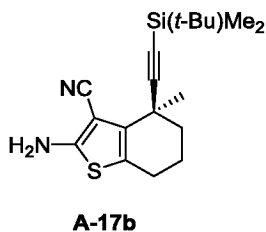
Экспериментальная методика синтеза **A-17a**



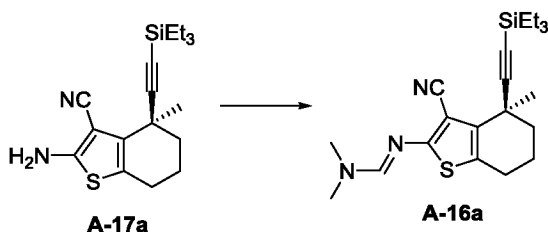
К раствору **A-18a** (10.0 г, 28.23 ммоль, 70.7 % чистота 1.0 экв.), серы (1.36 г, 42.34 ммоль, 1.5 экв.) и NH₄OAc (3.26 г, 42.34 ммоль, 1.5 экв.) в EtOH (50 мл) при 50-55 °С добавляют раствор малонитрила (2.85 г, 42.34 ммоль, 1.5 экв.) в

EtOH (21 мл) медленно. Через 14-18 ч, когда превращение в **A-17a** завершено, реакционную смесь переносят на следующую стадию без выделения.

Соответствующее промежуточное соединение **A-17b** (трет-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом из **A-18b**:

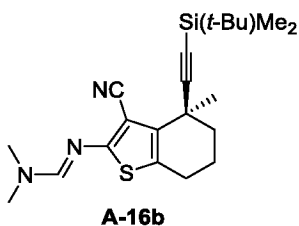


Экспериментальная методика синтеза **A-16a**

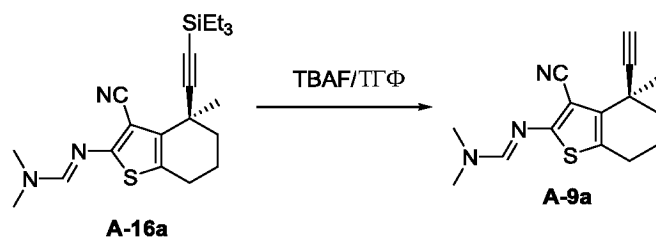


К реакционной смеси, содержащей **A-17a** в EtOH, при 50-55 °С добавляют ДМФА-DMA (19.9 мл, 141.14 ммоль, 5.0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 5-6 ч, и в этот момент реакционную смесь охлаждают до приблизительно 40 °С и добавляют H₂O (71 мл) по каплям в течение 1 ч. Полученную суспензию дополнительно охлаждают 15-20 °С в течение 1 ч. После перемешивания в течение дополнительных 30 мин, твердые вещества фильтруют и промывают холодной смесью EtOH/H₂O (1:1 об./об., 100 мл). Твердые вещества дополнительно сушат в вакууме при 40-45 °С в течение ночи с получением **A-16a**. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 500 мГц): δ 7.65 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.90 Гц, 9H), 0.58 (q, *J* = 7.90 Гц, 6H).

Соответствующее промежуточное соединение **A-16b** (трет-бутилдиметилсилильная защитная группа (TBS) вместо триэтилсилильной защитной группы (TES)) можно получить аналогичным образом из **A-17b**:



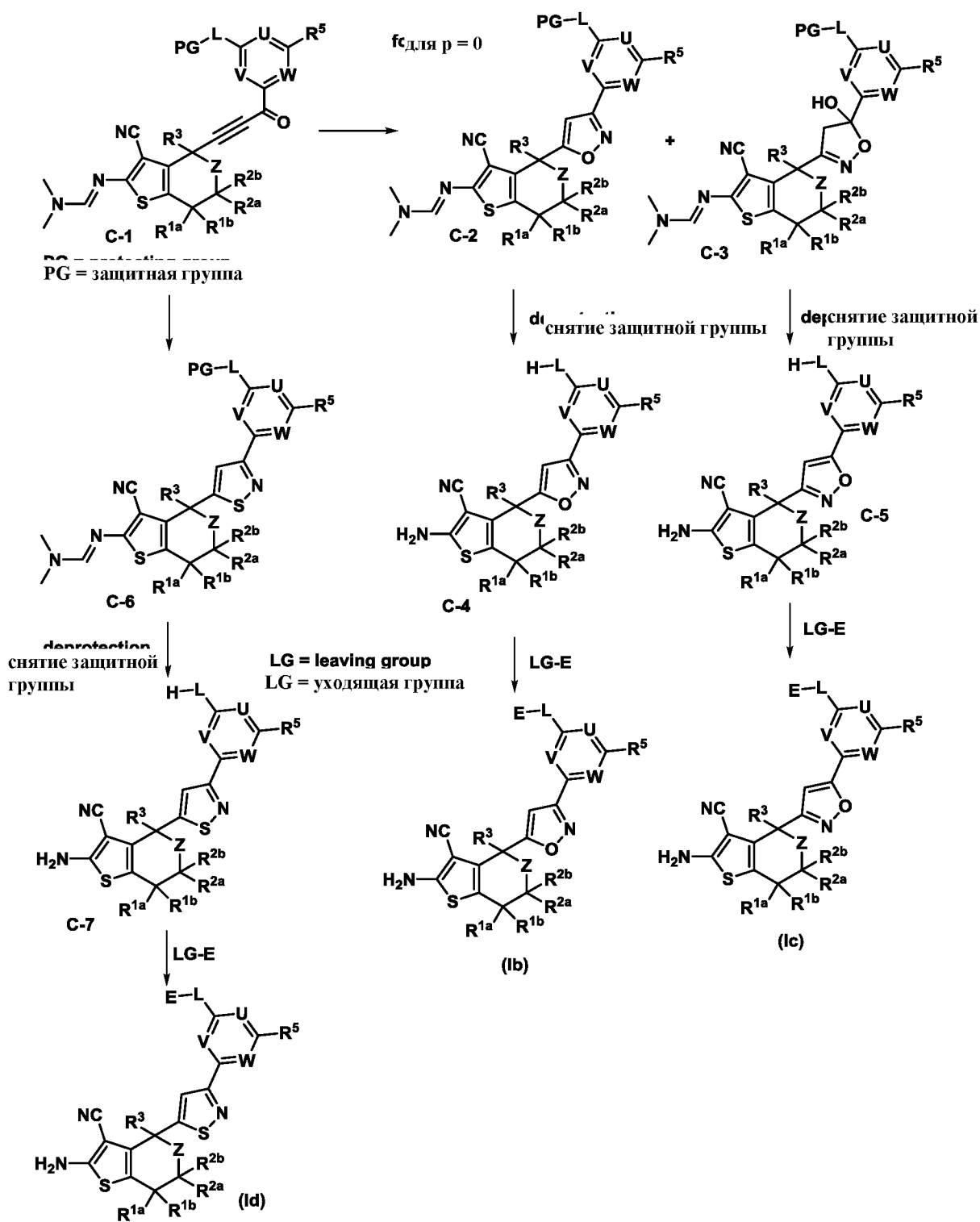
Экспериментальная методика синтеза **A-9a**



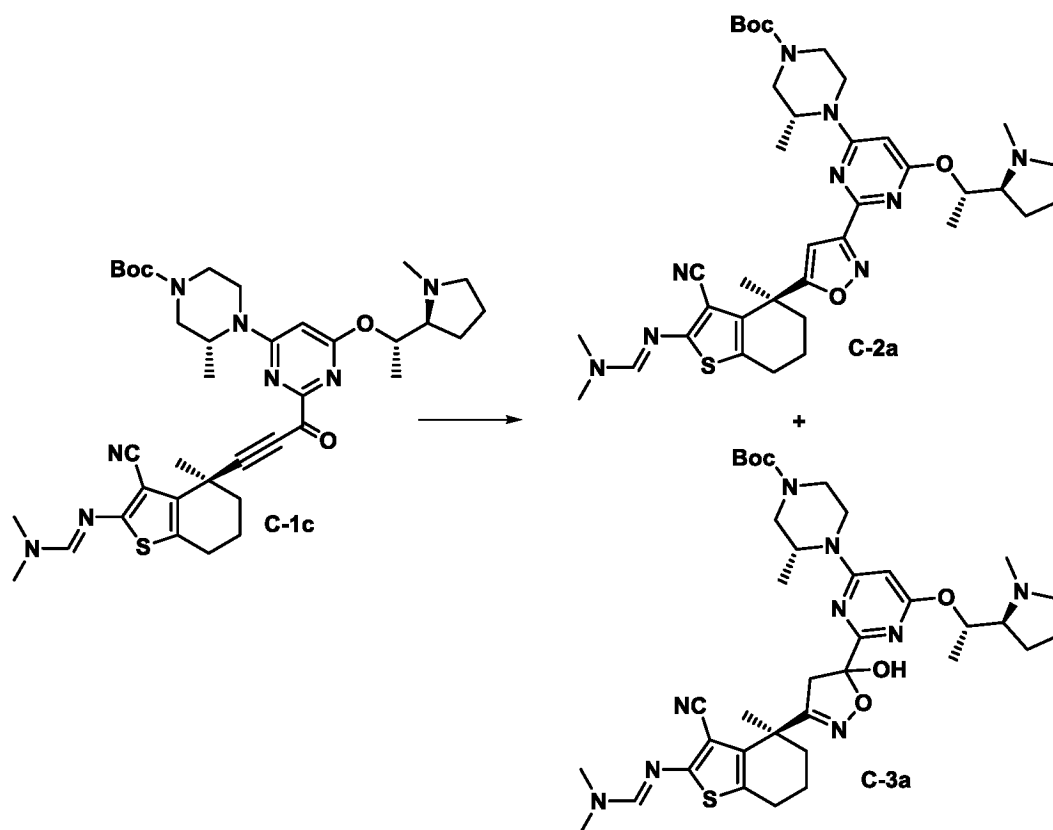
- Раствор **A-16a** (8.0 г, 16.53 ммоль, 79.7 % чистота, 1.0 экв.) в ТГФ (32 мл) охлаждают до 0-5 °С. К перемешиваемой смеси медленно добавляют ТВАФ (1.0 М в ТГФ; 19.85 мл, 19.85 ммоль, 1.2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение дополнительных 30 мин, и в этот момент добавляют МТВЕ (52 мл), а потом добавляют Н₂О. Полученную в результате смесь нагревают до КТ и перемешивают в течение дополнительных 10 мин. Твердые вещества фильтруют вакуумной фильтрацией как 1-ю партию. Фазы фильтратов разделяют.
- Органический слой концентрируют при 40 °С в вакууме. Масляной остаток растворяют в изопропанол (20 мл). К перемешиваемому раствору по каплям добавляют гептан (20 мл) с получением суспензии. После перемешивания в течение дополнительных 1-2 ч, твердые вещества фильтруют вакуумной фильтрацией как 2-ю партию. Обе 1-ю и 2-ю партии продукта объединяют и промывают смесью изопропанол/гептан (1:1 об./об., 40 мл), с последующей промывкой гептаном (40 мл). Твердые вещества дополнительно сушат при 40-45 °С в вакууме с получением **A-9a**.

A-9a также можно получить из **A-16b** аналогичным образом.

Схема 7



Экспериментальная методика синтеза **C-2a** и **C-3a**

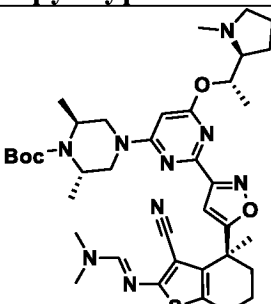
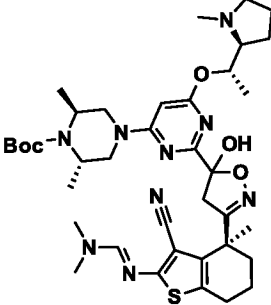
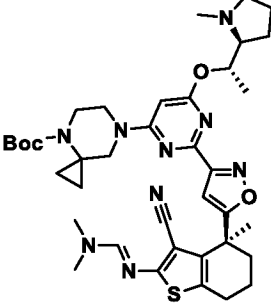
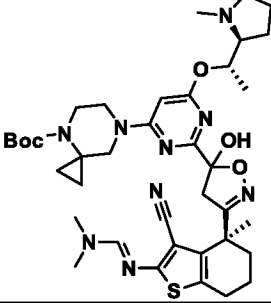
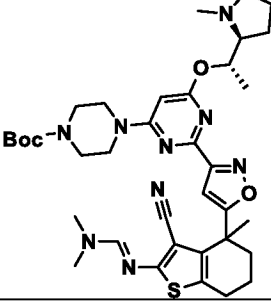


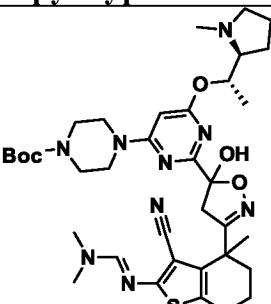
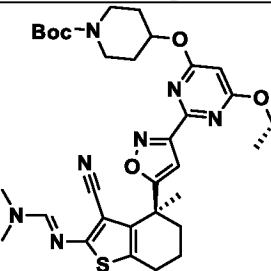
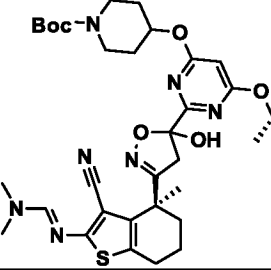
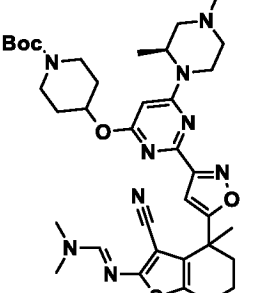
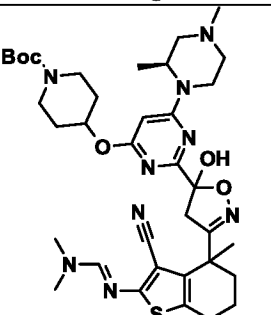
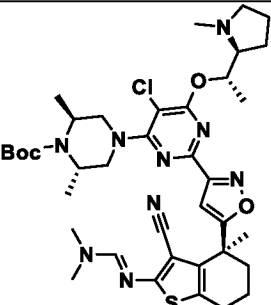
К раствору **C-1c** (450 мг, 0.64 ммоль, 1.0 экв.) в MeOH (6 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (133.6 мг, 1.92 ммоль, 3.0 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. Добавляют дополнительное количество гидрохлорида гидроксилamina (44.5 мг, 0.64 ммоль, 1.0 экв.) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. После завершения реакции смесь разбавляют ацетонитрилом и водой, фильтруют и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемых промежуточных соединений **C-2a** (второе элюирование, основной продукт) и **C-3a** (первое элюирование, второстепенный продукт).

Следующие промежуточные соединения **C-2** и **C-3** (Таблица 27) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **C-1**. Сырые продукты **C-2** и **C-3** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

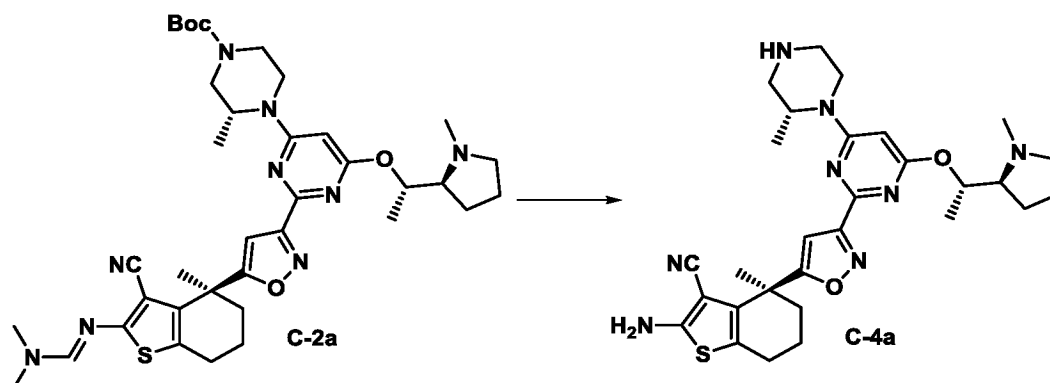
Таблица 27

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
C-2a		1.76	718	A
C-3a		1.67	736	A
C-2b		0.929	704	G
C-2c		1.83	732	A
C-3c		1.74	750.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-2d		1.83	732	A
C-3d		1.73	750.00	A
C-2e		1.80	730	A
C-3e		1.71	748.00	A
C-2f		1.86	704.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-3f		1.73	722.00	A
C-2g		1.84	719.00	A
C-3g		1.74	737.00	A
C-2h		1.72	704.00	A
C-3h		1.63	722.00	A
C-2i		нет данных	нет данных	-

Экспериментальная методика синтеза **C-4a**



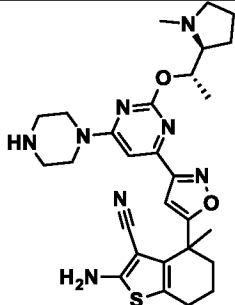
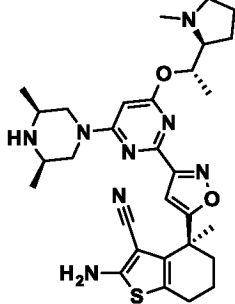
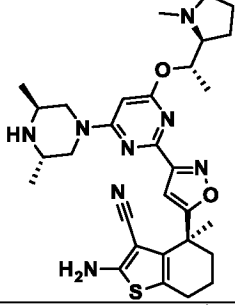
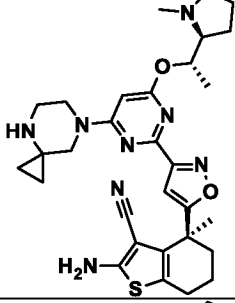
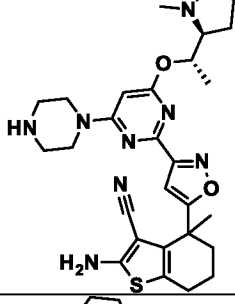
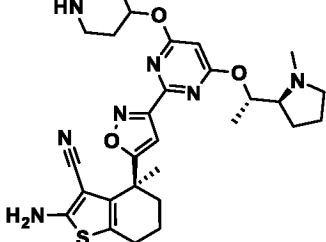
К раствору **C-2a** (286 мг, 0.398 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляют водный раствор HCl (1 мл, 2.00 ммоль, 2 М) и смесь перемешивают при 65 °С в течение 1 ч. Дополнительный водный HCl (0.3 мл, 0.60 ммоль, 2 М) добавляют к смеси и перемешивание продолжается в течение дополнительных 3.5 ч.

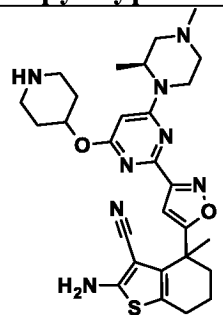
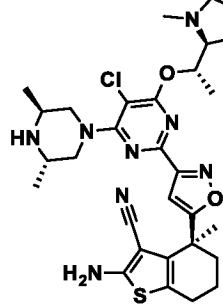
Реакционную смесь тщательно нейтрализуют и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разбавляют EtOAc и водой. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды EtOAc. Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток вносят в ацетонитрил и воду и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 20 % - 95 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **C-4a**.

Следующие промежуточные соединения **C-4** (Таблица 28) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **C-2**. Сырой продукт **C-4** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

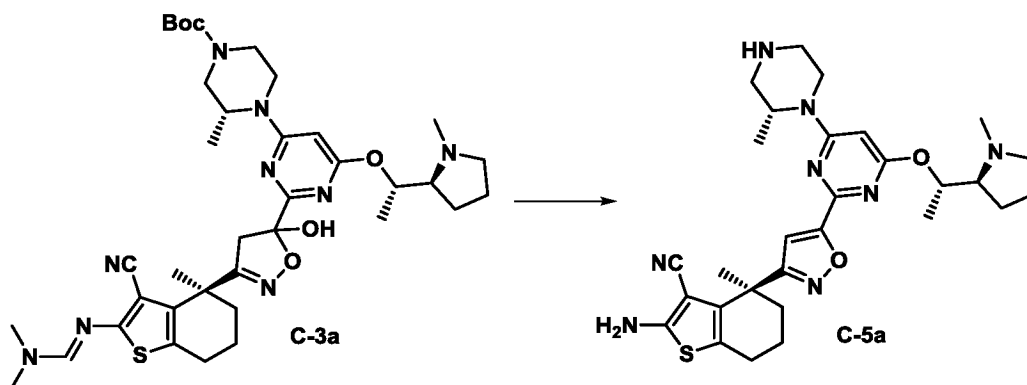
Таблица 28

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-4a		1.32	563.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-4b		0.603	549	G
C-4c		1.40	577.00	A
C-4d		1.42	577.00	A
C-4e		1.37	575.00	A
C-4f		1.53	549.00	A
C-4g		1.34	564.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-4h		1.23	549.00	A
C-4i		1.54	611.00	A

Экспериментальная методика синтеза C-5a



К раствору **C-3a** (65 мг, 0.09 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляют водный раствор HCl (135 мл, 0.54 ммоль, 4 М) и смесь перемешивают при 65 °С в течение 75 мин. Смесь перемешивают при КТ в течение ночи и в течение 1 ч при 65 °С. Реакционную смесь тщательно нейтрализуют и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разбавляют EtOAc и водой. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды EtOAc.

Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток вносят в ацетонитрил и воду и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 90 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **C-5a**.

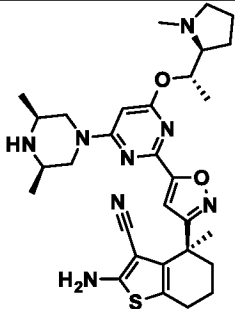
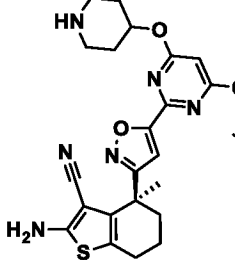
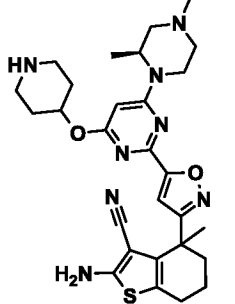
(Примечание: в этом одностадийном процессе в кислотных условиях происходит образование ароматической изоксазольной системы, расщепление

Вос-защитной группы и расщепление амидиновой защитной группы, *т.е.* некоторые дополнительные промежуточные соединения, не описанные выше, генерируются без выделения в зависимости от последовательности подстадий).

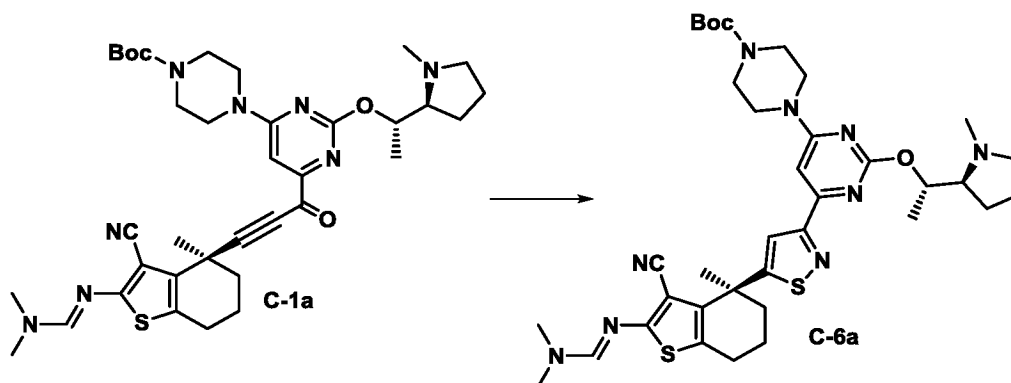
5 Следующие промежуточные соединения **C-5** (Таблица 29) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **C-3**. Сырой продукт **C-5** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 29

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
C-5a		1.35	563.00	A
C-5b		1.54	549.00	A
C-5c		1.40	575.00	A
C-5d		1.45	577.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-5e		1.42	577.00	A
C-5f		1.35	564.00	A
C-5g		1.26	549.00	A

Экспериментальная методика синтеза C-6a

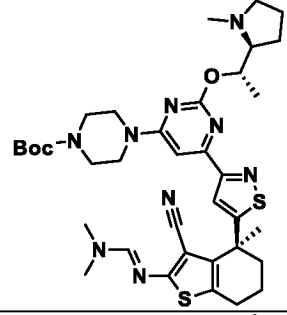
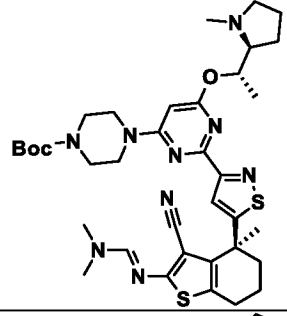
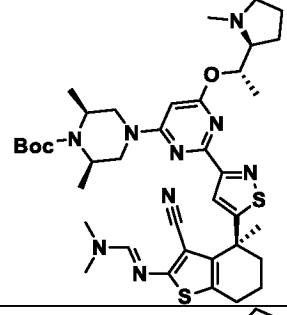
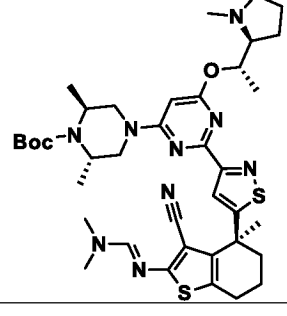


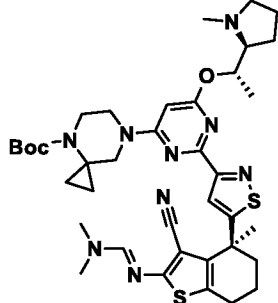
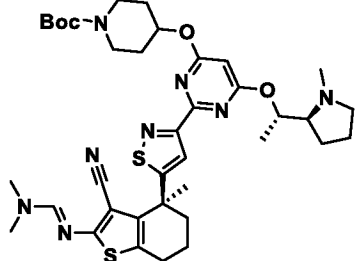
К раствору гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (52.5 мг, 0.47 ммоль, 1.7 экв.) в MeOH (0.2 мл) добавляют раствор **C-1a** (188 мг, 0.27, 1.0 экв.) в MeOH (1 мл) и смесь перемешивают в течение 5 ч при КТ. К реакционной смеси добавляют бикарбонат натрия (25.2 мг, 0.30 ммоль, 1.1 экв.) и гидросульфид натрия (38.2 мг, 0.68 ммоль, 2.5 экв.) и смесь перемешивают при 50 °С в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и EtOAc. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды EtOAc. Объединенный органический слой

концентрируют при пониженном давлении. Остаток вносят в ацетонитрил и воду и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **C-6a**.

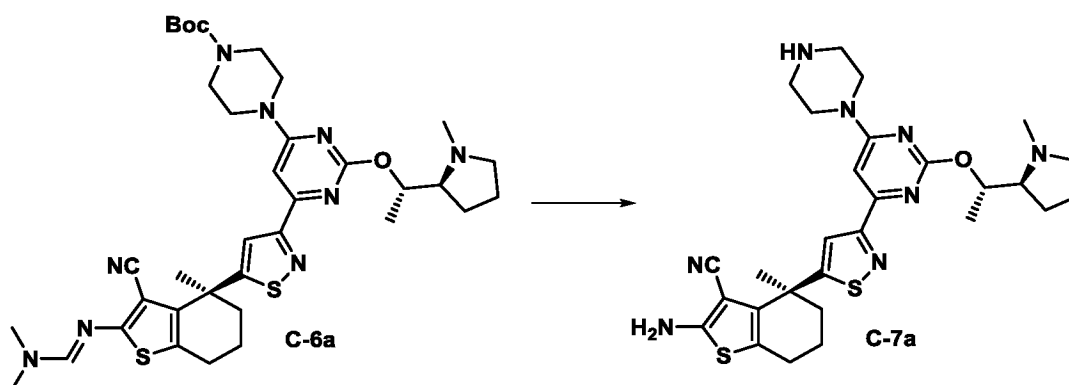
- 5 Следующие промежуточные соединения **C-6** (Таблица 30) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **C-1**. Сырые продукты **C-6** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 30

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод
C-6a		1.77	720.00	A
C-6b		1.75	720.00	A
C-6c		1.89	748.00	A
C-6d		1.87	748.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-6e		1.87	746.00	A
C-6f		1.86	735.00	A

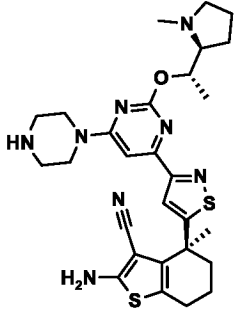
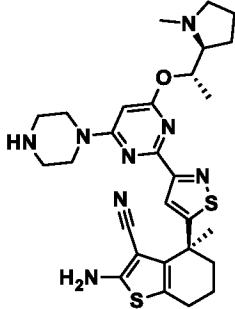
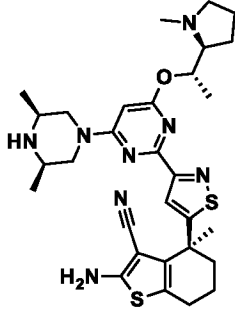
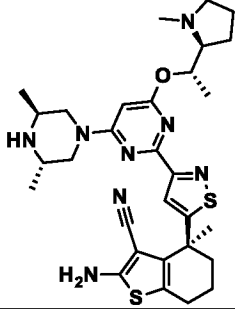
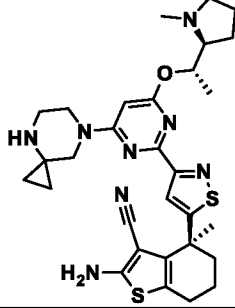
Экспериментальная методика синтеза C-7a

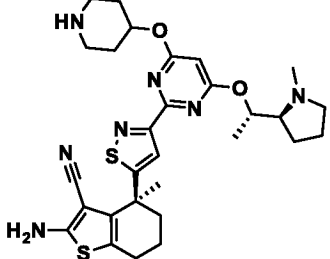


К раствору **C-6a** (69 мг, 0.096 ммоль, 1.0 экв.) в ТГФ (1.5 мл) добавляют водный раствор HCl (0.500 мл, 1.00 ммоль, 2 М) и смесь перемешивают при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь тщательно нейтрализуют и подщелачивают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разбавляют EtOAc и водой. Фазы разделяют и водный слой экстрагируют трижды EtOAc. Объединенный органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток вносят в ацетонитрил и воду и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 95 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого продукта **C-7a**.

Следующие промежуточные соединения **C-7** (Таблица 31) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **C-6**. Сырой продукт **C-7** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

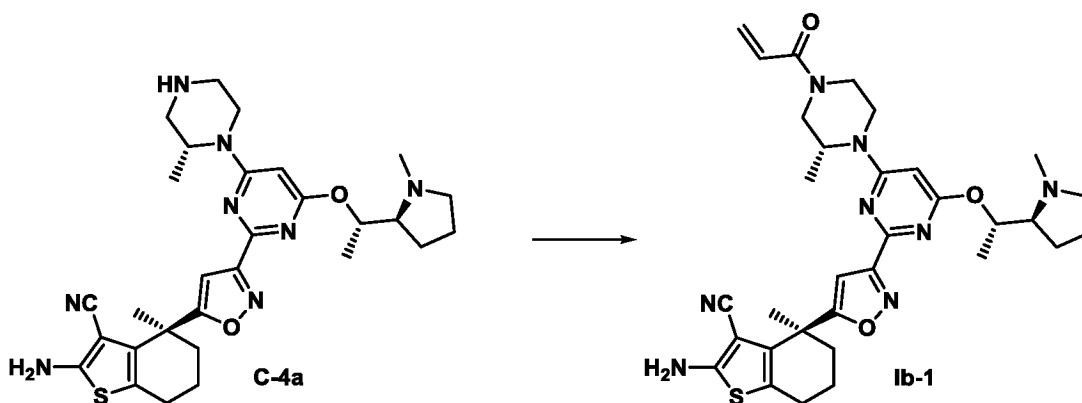
Таблица 31

№	структура	$t_{\text{удерж.}} [\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод
C-7a		1.28	565.00	A
C-7b		1.29	565	A
C-7c		1.42	593.00	A
C-7d		1.50	593.00	A
C-7e		1.41	591.00	A

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод
C-7f		1.35	580.00	A

Синтез конечных соединений (I) в соответствии с изобретением:

Экспериментальная методика синтеза соединения Ib-1



- 5 К раствору карбоната калия (22.1 мг, 0.16 ммоль, 2.0 экв.) в ацетоне (0.3 мл) и воды (70 мкл) добавляют недавно приготовленный раствор акрилоилхлорида в ацетоне (120 мкл, 0.12 ммоль, 1 М, 1.5 экв.). Смесь перемешивают в течение 5 мин перед тем, как добавляют раствор
- 10 промежуточного соединения **C-4a** (45 мг, 0.08 ммоль, 1.0 экв.) в ацетоне (1 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. После завершения реакции смесь разбавляют ацетонитрилом и водой, фильтруют и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого соединения **Ib-1**.
- 15 Следующие соединения **Ib**, **Ic** и **Id** (Таблица 32) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных соединений **C-4**, **C5** и **C-7**, соответственно. Сырые продукты **Ib**, **Ic** и **Id** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

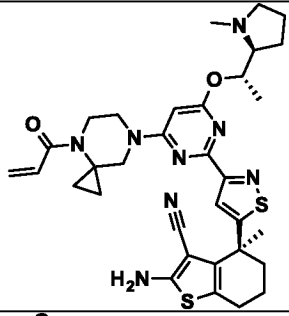
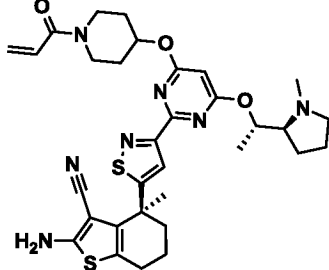
Таблица 32

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод	IC ₅₀ G12C::SOS1 [nM]
Ib-1		1.38	617	A	1.6
Ib-2		1.37	603	A	2
Ib-3		1.44	631	A	2
Ib-4		1.43	631	A	1.6
Ib-5		1.44	629	A	3

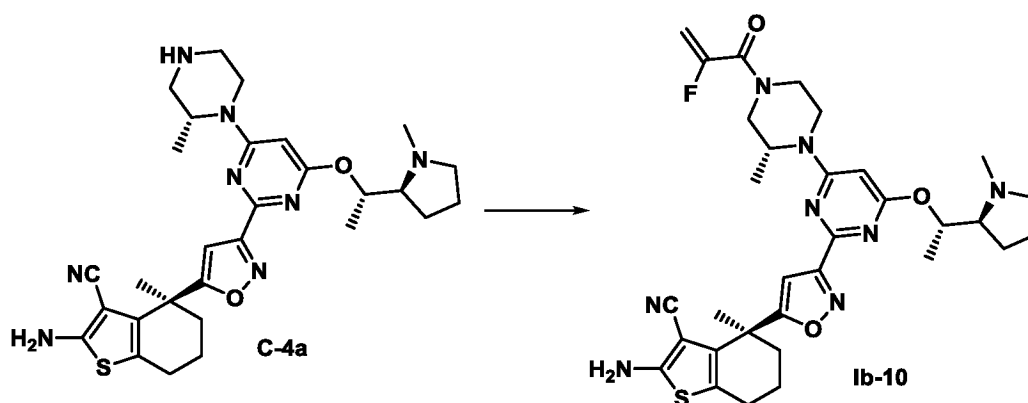
№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод	IC_{50} G12C::SOS1 [nM]
Ib-6		1.38	603	A	3
Ib-7		1.44	618	A	1.5
Ib-8		1.35	603	A	13
Ib-9		1.57	665	A	4
Ic-1		1.41	603	A	3

№	структура	$t_{\text{удерж.}}[\text{мин}]$	$[\text{M}+\text{H}]^+$	ВЭЖХ метод	IC_{50} G12C::SOS1 [nM]
Ic-2		1.42	617	A	2
Ic-3		1.47	629	A	3
Ic-4		1.46	631	A	1.9
Ic-5		1.47	631	A	5
Ic-6		1.47	618	A	1.6

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод	IC ₅₀ G12C::SOS1 [nM]
Ic-7		1.38	603	A	44
Id-1		1.36	619	A	1.6
Id-2		1.47	647	A	1.6
Id-3		1.36	619	A	1.7
Id-4		1.47	647	A	1.7

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод	IC ₅₀ G12C::SOS1 [nM]
Id-5		1.47	645	A	1.7
Id-6		1.45	634	A	1.6

Экспериментальная методика синтеза соединения Ib-10

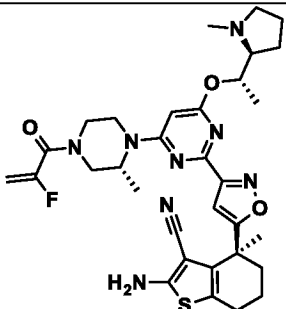
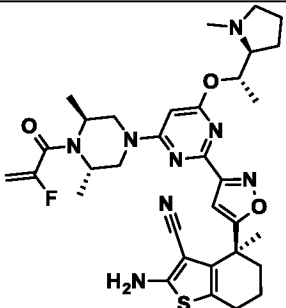
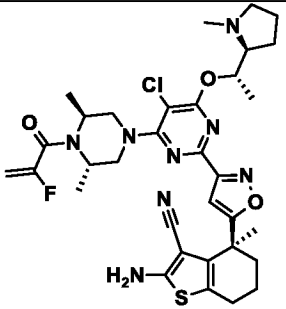
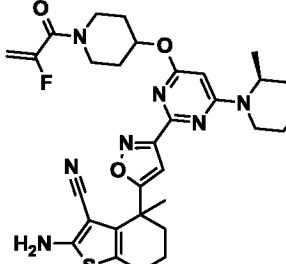
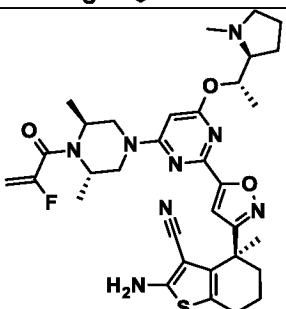


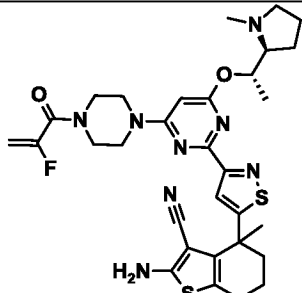
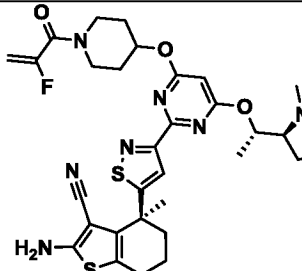
К раствору 2-фторакриловой кислоты (7.5 мг, 0.083 ммоль, 2.6 экв.) и НАТУ (30.4 мг, 0.08 ммоль, 2.5 экв.) в ДМФА (0.5 мл) добавляют триметиламин (27.7 мкл, 0.19 ммоль, 6.0 экв.). Смесь перемешивают в течение 1 мин при КТ перед тем, как добавляют раствор промежуточного соединения **C-4a** (18 мг, 0.03 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение одной дополнительной минуты. После завершения реакции смесь разбавляют ацетонитрилом и водой, фильтруют и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого соединения **Ib-10**.

Следующие дополнительные соединения **Ib**, **Ic** и **Id** (Таблица 33) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных

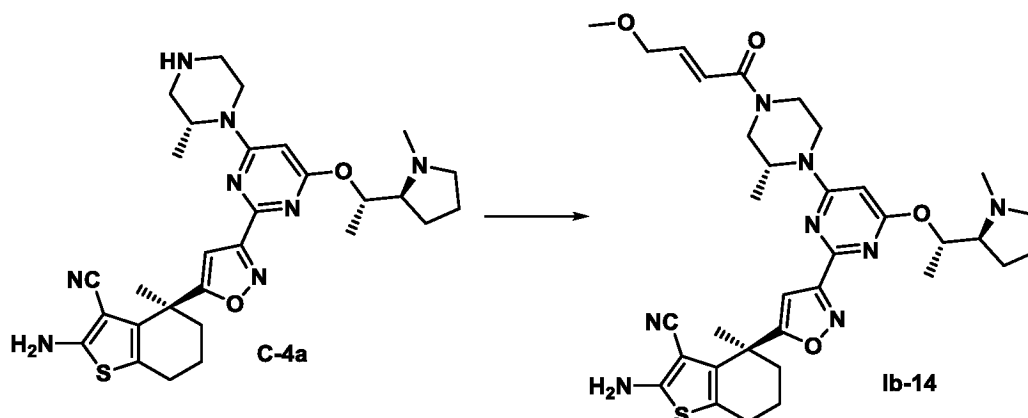
соединений **C-4**, **C5** и **C-7**. Сырые продукты **Ib**, **Ic** и **Id** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

Таблица 33

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод	IC_{50} G12C::SOS1 [нМ]
Ib-10		1.49	635	A	13
Ib-11		1.53	649	A	15
Ib-12		1.66	683	A	74
Ib-13		1.42	621	A	278
Ic-8		1.56	649	A	41

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод	IC ₅₀ G12C::SOS1 [nM]
Id-7		1.49	637	A	5
Id-8		1.55	652	A	3

Экспериментальная методика синтеза соединения **Ib-14**



К раствору 4-метокси-2-еновой кислоты (10.8 мг, 0.09 ммоль, 1.5 экв.) в безводном ДМФА (0.2 мл) добавляют DIPEA (54.2 мкл, 0.31 ммоль, 5 экв.) и НАТУ (26.0 мг, 0.07 ммоль, 1.1 экв.) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют раствор промежуточного соединения **C-4a** (35.0 мг, 0.06 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (0.3 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин.

После завершения реакции смесь разбавляют ацетонитрилом и водой,

фильтруют и очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 10 % - 95 % ацетонитрила в воде) с получением желаемого соединения **Ib-14**.

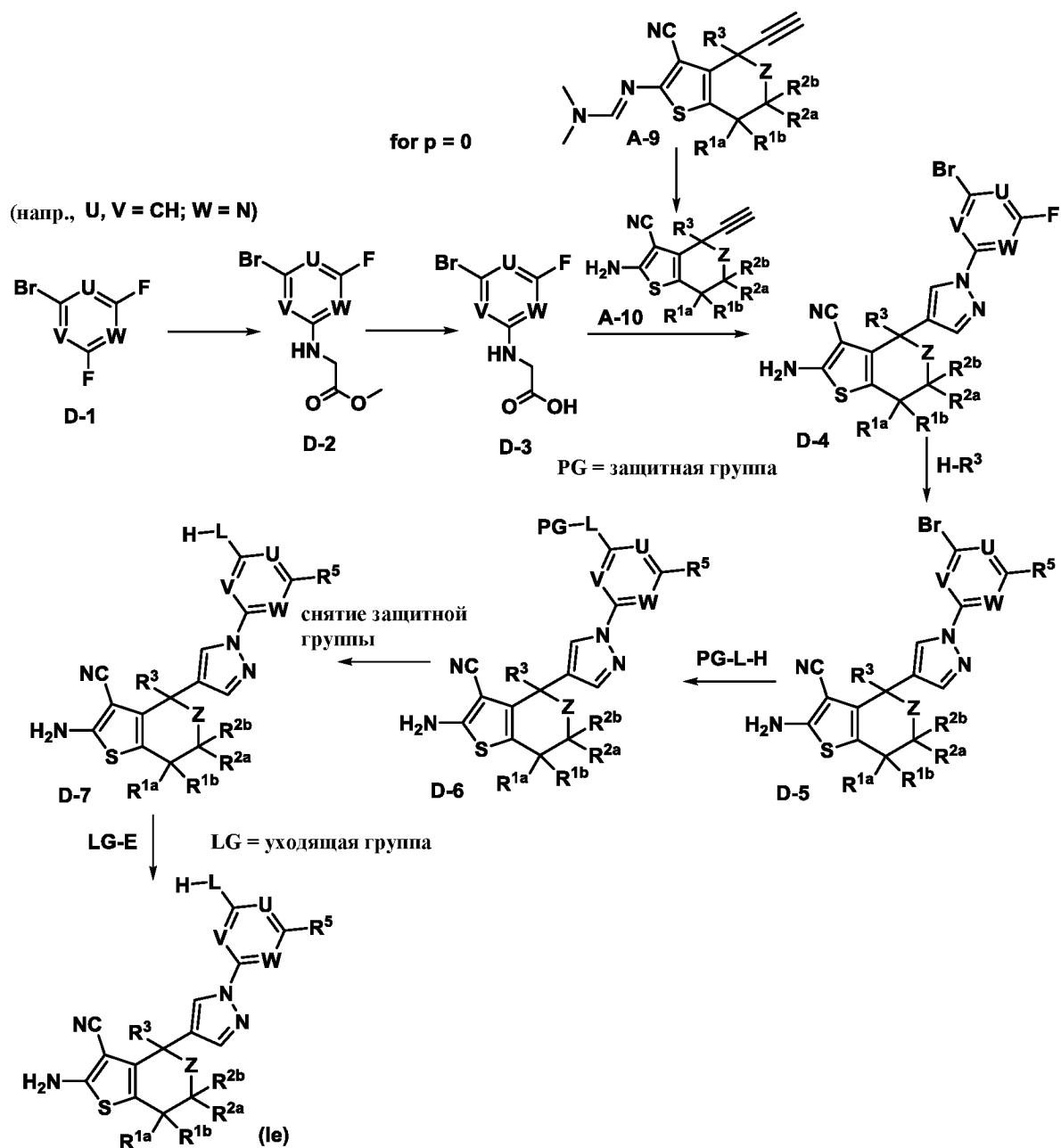
Следующие дополнительные соединения **Ib**, **Ic** и **Id** (Таблица 34) являются доступными аналогичным способом, исходя из различных промежуточных

соединений **C-4**, **C5** и **C-7**. Сырые продукты **Ib**, **Ic** и **Id** очищают с помощью хроматографии при необходимости.

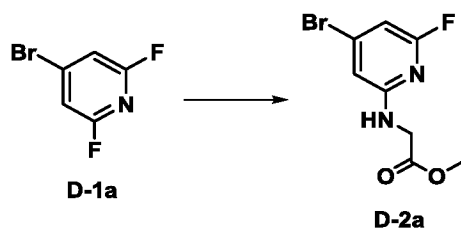
Таблица 34

№	структура	$t_{\text{удерж.}}$ [мин]	$[M+H]^+$	ВЭЖХ метод	IC_{50} G12C::SOS1 [нМ]
Ib-14		1.39	661	A	6
Ib-15		1.40	647	A	17
Ib-16		1.47	673	A	42
Ic-9		нет данных	нет данных	-	29
Id-9		1.46	689	A	21

Схема 8:



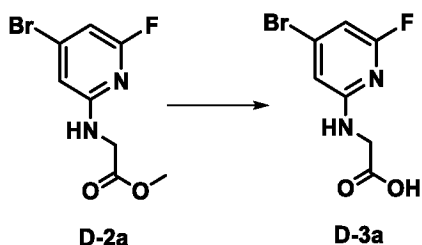
Экспериментальная методика синтеза D-2a



- 5 DIPEA (1.58 мл, 9.18 ммоль, 2.5 экв.) добавляют к раствору **D-1a** (712.0 мг, 3.67 ммоль) и метил 2-аминоацетата гидрохлорида (553.0 мг, 4.41 ммоль, 1.2 экв.) в ДМСО (10 мл) и смесь перемешивают в закрытом сосуде в течение 16 ч

при 100 °С. После полного превращения несколько капель воды добавляют к реакционной смеси и продукт выделяют с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 20 % - 90 % ацетонитрила в воде) с получением **D-2a** (ВЭЖХ метод В; $t_{\text{удерж.}} = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 263$).

5 Экспериментальная методика синтеза **D-3a**



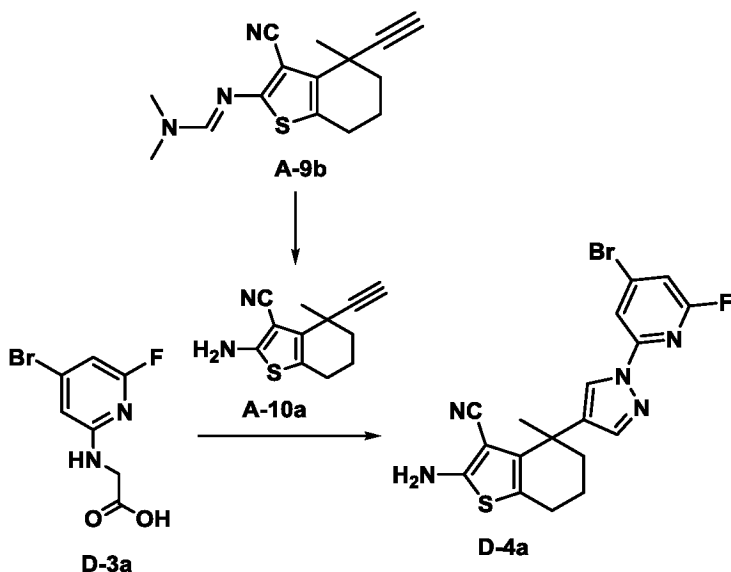
D-2a (795.0 мг, 3.02 ммоль) растворяют в ТГФ (15.0 мл), добавляют 1 М водный NaOH (4.53 мл, 4.53 ммоль, 1.5 экв.) и смесь перемешивают в течение 1 ч при КТ. После полного превращения, реакционную смесь концентрируют и

остаток подкисляют до pH 3 с использованием 6 М водного HCl. Сформировавшийся осадок собирают путем фильтрации, растворяют в ДМСО и очищают с помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии

(градиентное элюирование: 10 % - 70 % ацетонитрила в воде) с получением **D-3a**. С помощью кислотной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное

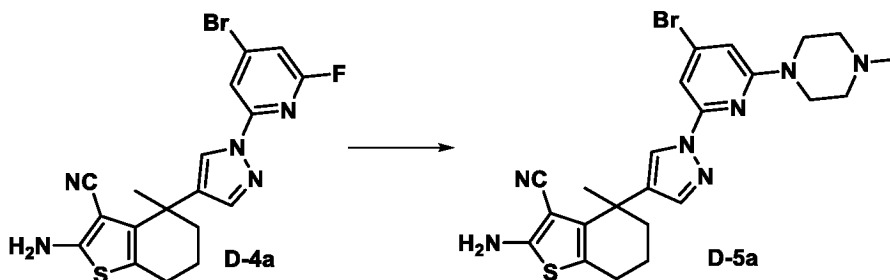
элюирование: 10 % - 70 % ацетонитрила в воде) фильтрата от водной проработки получить другую фракцию продукта (ВЭЖХ метод С; $t_{\text{удерж.}} = 0.42$ мин; $[M+H]^+ = 249$).

Экспериментальная методика синтеза **D-4a**



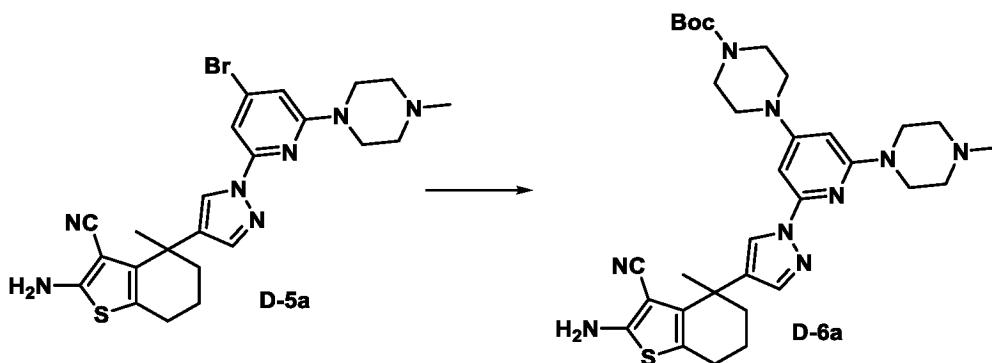
D-3a (570.0 мг, 2.29 ммоль) обрабатывают трет-бутилнитритом (298.4 мкл, 2.52 ммоль, 1.1 экв.) и энергично перемешивают в течение 0.5 ч при КТ. Добавляют ангидрид трифторуксусной кислоты (795.4 мкл, 5.72 ммоль, 2.5 экв.) и смесь перемешивают в течение 0.5 ч при КТ. Добавляют *t*-BuOH (13.0 мл), ТЭА (1903.6 мкл, 13.73 ммоль, 6.0 экв.), раствор динатрия 4,7-дифенил-1,10-фенантролин-3,8-дисульфата тригидрата (270.3 мг, 0.46 ммоль, 0.20 экв.) в воде (6.5 мл), раствор пентагидрат сульфата меди (II) (114.30 мг, 0.46 ммоль, 0.20 экв.) в воде (6.5 мл), **A-10a** (495.08 мг, 2.29 ммоль, 1.0 экв.), и аскорбат натрия (906.86 мг, 4.58 ммоль, 2.0 экв.) и смесь перемешивают в течение 16 ч при КТ. После полного превращения смесь разбавляют ДХМ и соляным раствором, слои разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ. Органические слои объединяют, сушат, фильтруют, концентрируют и сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 35 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **D-4a** (ВЭЖХ метод В; $t_{\text{удерж.}} = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 432$).

Экспериментальная методика синтеза D-5a



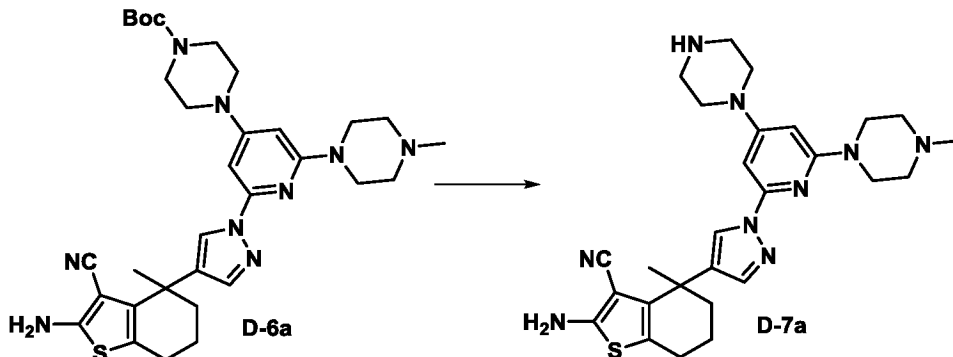
D-4a (480.7 мг, 1.11 ммоль) обрабатывают 1-метилпиперазином (616.7 мкл, 5.56 ммоль, 5.0 экв.) и DIPEA (286.96 мкл, 1.67 ммоль, 1.5 экв.) и смесь перемешивают в течение 0.5 ч при КТ и 16 ч при 40 °С. После полного превращения, к смеси добавляют воду и полученную суспензию перемешивают в течение 15 мин при КТ. Осадок собирают путем фильтрации, промывают водой и сушат с получением **D-5a**, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки (ВЭЖХ метод А; $t_{\text{удерж.}} = 1.46$ мин; $[M+H]^+ = 512/514$).

Экспериментальная методика синтеза **D-6a**



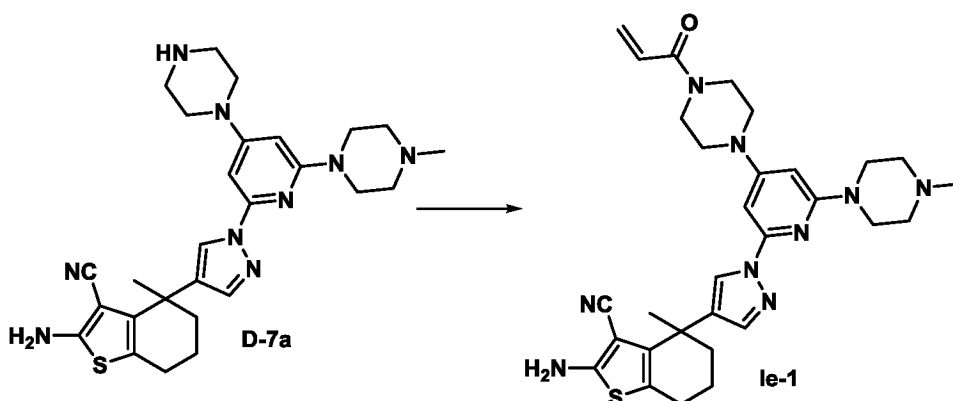
D-5a (518.0 мг, 1.01 ммоль) объединяют с трет-бутилпиперазин-1-карбоксилатом (3.77 г, 20.22 ммоль, 20.0 экв.) и DIPEA (695.6 мкл, 4.04 ммоль, 4.0 экв.) и смесь перемешивают в течение 6 дней при 120 °С в закрытом сосуде. После полного превращения смесь разбавляют ДХМ и соляным раствором, слои разделяют и водную фазу экстрагируют ДХМ. Органические слои объединяют, сушат, фильтруют, и концентрируют при пониженном давлении с получением **D-6a**, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки (ВЭЖХ метод В; $t_{\text{удерж.}} = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 618$).

Экспериментальная методика синтеза **D-7a**



Смесь **D-6a** (624.5 мг, 1.01 ммоль) и диоксана (8 мл) обрабатывают HCl (4н. в диоксане, 5.05 мл, 20.22 ммоль, 20.0 экв.) и перемешивают в течение 30 мин при 70 °С, а потом 20 мин при 80 °С. После полного превращения смесь концентрируют при пониженном давлении и сырой продукт очищают с помощью основной обращенно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование: 20 % - 98 % ацетонитрила в воде) с получением **D-7a** (ВЭЖХ метод В; $t_{\text{удерж.}} = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 518$).

Экспериментальная методика синтеза **Ie-1**



Синтез проводят по методике, описанной для **Ib-1** с получением **Ie-1**.

Таблица 35

№	структура	t _{удерж.} [мин]	[M+H] ⁺	ВЭЖХ метод	IC ₅₀ G12C::SOS1 [нМ]
Ie-1		1.26	572	A	280

5

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

KRAS::SOS1 Анализ связывания AlphaScreen

Этот анализ можно использовать для изучения эффективности связывания соединений в соответствии с изобретением с KRAS G12C, ингибирующих взаимодействие белок-белок между SOS1 и KRAS G12C. Это подавляет функциональность GEF SOS1 и блокирует KRAS G12C в их неактивном, связанном с GDP состоянии. Низкие значения IC₅₀ в этих условиях анализа свидетельствуют о сильном ингибировании взаимодействия белок-белок между SOS1 и KRAS:

Реагенты:

- GST-меченные SOS1 (564_1049_GST_TEV_ECO), собственного производства;
- GST-TEV-SOS1 (564-1049) приобретенный у Viva Biotech Ltd.;

- экспрессионная конструкция KRAS G12C (аминокислоты 1-169 референсной последовательности P01116-2 (uniprot), с дополнительными мутациями: C51S, C80L, и C118S), содержащая C-концевую avi-метку, полученная путем генного синтеза (GeneArt, Thermo Fisher) в донорном векторе (pDONR-221) и перенесенная путем рекомбинантного клонирования в вектор pDEST17, несущий N-концевую His6-метку. Белок экспрессировали в *E.coli* и очищенный белок перед использованием биотинилировали биотинлигазой *E.coli* (BirA).

- GDP (номер по каталогу Sigma G7127)

Шарики-акцепторы глутатиона AlphaLISA (PerkinElmer, № по каталогу AL109)

Шарики-доноры стрептавидина AlphaScreen (номер по каталогу PerkinElmer 6760002)

Аналитические планшеты: Proxiplate-384 PLUS, белый (PerkinElmer, кат. № 6008289)

Буфер для анализа:

- 1 x PBS
- 0,1 % BSA
- 0,05 % Tween 20

KRAS::SOS1 смесь GDP:

7,5 нМ (конечная концентрация) KRAS G12C, 10 мкМ (конечная концентрация) GDP и 5 нМ (конечная концентрация) GST-SOS1 смешивают в буфере для анализа перед использованием и хранят при комнатной температуре.

Смесь шариков:

Шарики-акцепторы глутатиона AlphaLISA и шарики-доноры стрептавидина AlphaScreen смешивают в буфере для анализа в концентрации 10 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) каждый раз перед использованием и хранят при комнатной температуре.

Протокол анализа:

Соединения разбавляют до конечной начальной концентрации 100 мкМ и тестируют в двух повторностях. Готовые к анализу планшеты (ARP) создаются с использованием рабочей станции Access Labcyte с акустическим диспенсером Labcyte Echo 550 или 555. Для соединения стартовую концентрацию 100 мкМ,

150 нл раствора соединения переносят на лунку в 11 концентрациях в повторях с серийными разведениями 1:5.

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

По истечении 30 минут инкубации 5 мкл смеси шариков добавляют в колонки 1-23. Планшеты хранят при комнатной температуре в затемненном инкубаторе. После дальнейших 60 минут инкубации сигнал измеряют с помощью многофункционального считывателя PerkinElmer Envision HTS с использованием спецификаций AlphaScreen от PerkinElmer. Каждый планшет содержит следующие контроли:

- разбавленная смесь ДМСО + KPAC::SOS1 GDP + смесь шариков
- разбавленная смесь ДМСО + KRAS::SOS1 GDP

Вычисление результата:

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

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

Анализ пролиферации и генерирования модели клеток Ba/F3

Клетки Ba/F3 были заказаны от DSMZ (ACC300, Lot17) и выращены в среде RPMI-1640 (ATCC 30-2001) + 10 % FCS + 10 нг/мл IL-3 при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂. Плазмиды, содержащие мутанты KRASG12, были получены от GeneScript. Для создания KRASG12-зависимых моделей Ba/F3 клетки Ba/F3 трансдуцировали ретровирусами, содержащими векторы, несущие изоформы KRASG12. Клетки Platinum-E (Cell Biolabs) использовали для упаковки ретровирусов. К клеткам Ba/F3 добавляли ретровирус. Для обеспечения инфекции добавляли 4 мкг/мл полибреана и клетки подвергали спин-инфекции. Эффективность заражения подтверждали измерением GFP-позитивных клеток с помощью клеточного анализатора. Клетки с эффективностью заражения 10–20 % культивировали далее и начинали селекцию пуромицином с концентрацией 1 мкг/мл. В качестве контроля использовали родительские клетки Ba/F3, чтобы

показать статус селекции. Отбор считали успешным, когда родительские культуры клеток Ba/F3 отмирали. Для оценки трансформирующего потенциала мутаций KRASG12 в питательную среду больше не добавляли IL-3. В качестве контроля использовали клетки Ba/F3, содержащие пустой вектор.

5 Приблизительно за десять дней до проведения опытов пуромидин исключали.

Для анализа пролиферации клетки Ba/F3 высевали в 384-луночные планшеты по 1×10^3 клеток/60 мкл питательной среды (RPMI-1640 + 10 % FCS). Соединения были добавлены с использованием рабочей станции Access Labcyte с акустическим диспенсером Labcyte Echo 550 или 555. Все обработки проводились в технических дубликатах. Анализ проводится с использованием полностью автоматизированной роботизированной системы. Обработанные клетки инкубировали в течение 72 ч при 37°C с 5 % CO₂. Добавляли краситель AlamarBlue™ (ThermoFisher) для определения жизнеспособности и измеряли флуоресценцию с помощью PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader.

10 Необработанные данные были импортированы в и проанализированы с помощью программного обеспечения MegaLab компании Boehringer Ingelheim (подгонка кривой на основе программы PRISM, GraphPad Inc.).

Значения IC₅₀ представленных соединений (I) в соответствии с изобретением, измеренные с помощью этого анализа, представлены в Таблице

20 36.

Связывание с белками плазмы (PPB)

Связывание тестируемого соединения с плазмой определяли с использованием равновесного диализа (ED) и количественной масс-спектрометрии в сочетании с жидкостной хроматографией (LC-MS). Вкратце, ED проводили с помощью диализных устройств, состоящих из двух камер, разделенных полупроницаемой мембраной, с отсечением по молекулярной массе 5-10 кД/моль. Одну камеру заполняли коммерчески доступной плазмой (мышьяная и человеческая плазма, соответственно) или сывороткой (10 % FCS в PBS), содержащей 1-10 мкмоль/л тестируемого соединения, а другую камеру заполняли фосфатно-солевым буфером (PBS) с добавлением или без добавления декстрана. Диализную камеру инкубировали в течение 3-5 часов при 37°C. После инкубации белок осаждали из аликвот каждой камеры и определяли концентрацию тестируемого соединения в супернатанте плазмосодержащего компартмента (с_{плазма}) и буферосодержащего компартмента (с_{буфер}) с помощью

ЖХ-МС. Фракцию несвязанного тестируемого соединения (не связанного с плазмой) (f_u) рассчитывали согласно следующему уравнению:

$$f_u[\%] = \frac{C_{\text{буффер}}}{C_{\text{плазма}}} \times 100$$

Данные в Таблице 36 показывают, что соединения изобретения, измеренные в этих анализах, обладают очень хорошей антипролиферативной активностью в отношении клеток Ba/F3, несущих мутацию G12C, очень часто в однозначном наномолярном диапазоне, даже несмотря на то, что они демонстрируют высокое связывание белков плазмы с FCS, которые используются в этом тесте (т.е. они фактически присутствуют только в свободной форме для ингибирования в гораздо меньшей степени). Вот почему значения IC_{50} этого анализа были скорректированы по связыванию белков плазмы соединений в 10 % FCS (фракция несвязанных (f_u), см. последнюю колонку в Таблице 36). Данные также показывают, что многие соединения изобретения имеют более низкое IC_{50} /более высокую эффективность (см. нескорректированные и особенно скорректированные IC_{50}), чем самые лучшие ингибиторы G12C в клинике, т.е. соторасиб и адаграсиб, при аналогичном уровне связывания с белками в плазме крови человека. Такие соединения могли бы, возможно, обеспечить такую же эффективность лечения при более низких дозах или позволить достичь более высокой эффективности лечения при тех же дозах у людей. Тот же принцип коррекции может также применяться к значениям IC_{50} анализов пролиферации, описанных ниже (см. результаты в Таблице 37).

Таблица 36

№	IC_{50} Ba/F3 KRASG12C [нМ]	PPB 10% FCS f_u [%]	PPB мышь f_u [%]	PPB человек f_u [%]	IC_{50} Ba/F3 KRASG12C (корректировано) [нМ]
Ib-1	1.8	7.5	1.1	3.2	0.14
Ib-3	3.9	7.8	0.4	1.8	0.30
Ib-4	1.7	5.5	0.7	2.1	0.09
Ib-5	3.8	5.8	0.4	1.9	0.22
Ib-6	1.6	16.7	1.4	5.9	0.27
Ib-7	0.2	12.7	0.7	1.8	0.03
Ib-8	13.5	19.8	0.1	1.4	2.67
Ib-9	2.9	2.6	0.1	0.2	0.08
Ib-10	13.1	6.3	0.5	1.3	0.83

№	IC ₅₀ Ba/F3 KRASG12C [нМ]	PPB 10% FCS f _u [%]	PPB мышь f _u [%]	PPB человек f _u [%]	IC ₅₀ Ba/F3 KRASG12C (корректировано) [нМ]
Ib-11	12.6	4.5	0.3	нет данных	0.57
Ib-12	67.9	1.6	<0.04	<0.052	1.09
Ib-13	349.7	11.4	<0.05	0.5	39.87
Ib-14	16.0	6.6	1.0	1.6	1.06
Ib-15	72.4	18.5	1.1	4.1	13.39
Ib-16	123.8	4.4	0.2	2.0	5.45
Ic-1	1.5	нет данных	нет данных	нет данных	-
Ic-2	2.3	нет данных	нет данных	нет данных	-
Ic-3	5.5	10.9	нет данных	2.8	0.60
Ic-4	1.8	8.3	1.1	2.7	0.15
Ic-5	6.7	14.8	0.3	2.0	0.99
Ic-6	0.7	9.3	<0.1	нет данных	0.07
Ic-7	35.3	25.2	0.1	2.0	8.90
Ic-8	35.6	7.8	0.3	нет данных	2.78
Ic-9	87.0	25.9	0.8	4.3	22.53
Id-1	0.4	47.6	2.1	нет данных	0.19
Id-2	2.0	43.4	0.3	0.9	0.87
Id-3	<1.3	нет данных	нет данных	нет данных	-
Id-4	1.3	37.1	0.5	1.4	0.48
Id-5	3.2	33.8	0.3	нет данных	1.08
Id-6	0.2	52.1	0.3	нет данных	0.10
Id-7	5.4	нет данных	нет данных	нет данных	-
Id-8	4.3	35.2	<0.09	0.4	1.51
Id-9	44.0	33.6	0.3	нет данных	14.78
соторасиб	43.7	77.4	9.4.	2.7	33.82
адаграсиб	6.6	43.0	0.4	1.4	2.84

Дополнительные анализы пролиферации с мутантными линиями раковых клеток G12C

• *Анализ пролиферации SW 837 CTG (CRC)*

Клетки SW837 (ATCC №CCL-235) выращивали в культуральных флаконах (175 см²) с использованием L-15 10 % FCS, 1 % L-Glu, 1xNEAA и 1x Na-пировата. Культуры инкубировали при 37 °C и 0 % CO₂ во влажной атмосфере со сменой среды или пересевом 2-3 раза в неделю. Материалы для анализа: CulturPlate-384, белый непрозрачный 384-луночный микропланшет, Sterile и Tissue Culture Treated (Perkin Elmer №6007680), среда Leibovitz L15 и FBS № SH30071.03 (HyClone).

Анализ пролиферации начинали (день 1) с высевания клеток в плоскодонные 384-луночные микротитрационные планшеты в 90 мкл L-15 10 % FCS, 1 % L-Glu, 1xNEAA и 1x Na-пировата при плотности 500 клеток/лунку. Возможен любой другой формат планшета, совместимый с люминесценцией. На 2-й день 10 мкл разведений испытуемых соединений, охватывающих диапазон концентраций между прибл. 0,1 и 10,000 нМ добавляли к клеткам. Клетки инкубировали в течение 5 дней во влажном инкубаторе с контролем CO₂ (без CO₂) при 37 °C. На 7-й день в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента Cell Titer Glow (Cell titer Glo Luminescent Cat. No. G7571, Promega) и инкубировали дополнительно 10 мин при комнатной температуре (при перемешивании). Люминесценцию измеряли на Wallac Victor с использованием стандартного считывания люминесценции. Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием стандартных алгоритмов Levenburg Marquard (GraphPad Prism).

Значения IC₅₀ представленных соединений (I) в соответствии с изобретением, измеренные с помощью этого анализа, представлены в Таблице 37.

• *Анализ пролиферации MiaPaCa-2 CTG (рак поджелудочной железы)*

Клетки MiaPaCa-2 (ATCC® CRM-CRL-1420™) выращивали в культуральных флаконах (175 см²) с использованием среды DMEM с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки. Культуры инкубировали при 37 °C и 5 % CO₂ во влажной атмосфере со сменой среды или пересевом 2-3 раза в неделю. Материалы для анализа: CulturPlate-384, White Opaque 384-луночный микротитрационный планшет, Sterile и Tissue Culture Treated (Perkin Elmer №6007680), среда DMEM и FBS № SH30071.03 (HyClone).

Анализы пролиферации начинали (день 1) с высевания клеток в плоскодонные 384-луночные микротитрационные планшеты в 90 мкл среды DMEM с добавлением 10 % FBS при плотности 500 клеток/лунку. Возможен любой другой формат планшета, совместимый с люминесценцией. На 2-й день 10 мкл разведений испытуемых соединений, охватывающих диапазон концентраций между прибл. 0,1 и 10,000 нМ добавляли к клеткам. Клетки инкубировали в течение 5 дней во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C. На 7-й день в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента Cell Titer Glow (Cell titer Glo Luminescent Cat. No. G7571, Promega) и инкубировали дополнительно 10 мин при комнатной температуре (при перемешивании). Люминесценцию измеряли на Wallac Victor с использованием стандартного считывания люминесценции. Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием стандартных алгоритмов Levenburg Marquard (GraphPad Prism).

Значения IC₅₀ представленных соединений (I) в соответствии с изобретением, измеренные с помощью этого анализа, представлены в Таблице 37.

- Анализ пролиферации NCI-H358 CTG (120 ч) (*NSCLC*)

Клетки NCI-H358 (ATCC № CRL-5807) распределяли в непрозрачные 96-луночные планшеты с белым дном (Perkin Elmer кат. № 5680) при плотности 2000 клеток на лунку в 100 мкл RPMI-1640 ATCC-Formulation (Gibco № A10491) + 10 % FCS. Клетки инкубировали в течение ночи при 37 °C во влажном инкубаторе для тканевых культур при 5 % CO₂. Соединения (10 мМ основного раствора в ДМСО) добавляли в логарифмическом ряду доз с использованием HP Digital Dispenser D300 (Tecan), нормализуя добавленное ДМСО. Для измерения точки времени T₀ необработанные клетки анализировали при добавлении соединения. Планшеты инкубировали в течение 120 часов и измеряли жизнеспособность клеток с использованием люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (код продукта Promega G7570). Жизнеспособность (выраженная в процентах контроля) определяется как относительные единицы люминесценции RLU каждой лунки, деленные на RLU клеток в ДМСО-контролях. Значения IC₅₀ определяли из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с использованием четырехпараметрической модели.

Значения IC_{50} представленных соединений (I) в соответствии с изобретением, измеренные с помощью этого анализа, представлены в Таблице 37.

• *Анализ пролиферации NCI-H2122 CTG (120 ч) (NSCLC)*

5 Анализ CTG предназначен для количественного измерения пролиферации клеток NCI-H2122 (ATCC CRL-5985) с использованием набора CellTiter Glow Assay (Promega G7571). Клетки выращивают в среде RPMI (ATCC) с добавлением фетальной телячьей сыворотки (Life Technologies, Gibco BRL, № по каталогу 10270-106). В «день 0» 1000 клеток NCI-H2122 высевает в 60 мкл
10 RPMI ATCC+10 % FCS+Penstrep в 384-луночный планшет с плоским дном. Затем клетки инкубируют в планшетах при 37°C в инкубаторе с CO₂ в течение ночи. В 1-й день добавляют соединения с системой акустической обработки жидкости ЕСНО (Beckman Coulter), включая контроли ДМСО. Планшеты инкубируют в течение 120 часов и определяют жизнеспособность клеток с помощью
15 люминесцентного реагента для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (код продукта Promega G7570). Жизнеспособность (выраженная в процентах контроля) определяется как относительные единицы люминесценции RLU каждой лунки, деленные на RLU клеток в ДМСО-контролях. Значения IC_{50} определяются из измерений жизнеспособности методом нелинейной регрессии с
20 использованием четырехпараметрической модели.

Таблица 37

№	IC_{50} SW837 [нМ]	IC_{50} MiaPACA2 [нМ]	IC_{50} NCI- H358 [нМ]
Ib-1	0.67	22.58	1.87
Ib-4	0.69	20.05	0.55
Ib-5	15.84	28.01	9.68
Ib-6	< 1	9.0	1.67
Ib-10	14.88	56.80	40.56
Ib-11	5.63	104.63	34.62
Ib-14	11.34	35.96	19.05
Ic-1	1.30	23.80	3.13
Ic-2	3.67	9.01	4.75
Ic-3	10.56	122.78	24.26
Ic-4	1.62	6.87	2.49
Ic-5	7.15	47.91	15.65
Ic-7	44.69	331.87	76.79

№	IC ₅₀ SW837 [нМ]	IC ₅₀ MiaPACA2 [нМ]	IC ₅₀ NCI- H358 [нМ]
Ic-8	36.56	396.05	93.53
Ic-9	124.21	331.91	169.23
Id-1	0.20	2.25	0.44
Id-2	1.09	21.32	2.57
Id-4	0.68	15.31	1.09
Id-5	0.80	26.88	5.98
Id-6	0.35	13.78	0.93
соторасиб	17.0	49.0	21.0
адаграсиб	13.0	28.0	10.0

Анализ фосфорилирования ERK

Анализы фосфорилирования ERK используются для изучения способности соединений ингибировать опосредованную KRAS G12C передачу сигнала в мутантной линии раковых клеток человека KRAS G12C *in vitro*. Это демонстрирует молекулярный механизм действия соединений согласно изобретению путем вмешательства в каскад сигнальной трансдукции белка RAS G12C. Низкие значения IC₅₀ в данных условиях анализа свидетельствуют о высокой активности соединений в соответствии с изобретением. Следует отметить, что соединения в соответствии с изобретением демонстрируют ингибиторный эффект на фосфорилирование ERK в мутантной линии раковых клеток человека KRAS G12C, таким образом подтверждая молекулярный механизм действия соединений на передачу сигнала белка RAS G12C.

Анализы фосфорилирования ERK проводят с использованием следующих линий клеток человека:

NCI-H358 (ATCC (ATCC CRL-5807): рак легких человека с мутацией KRAS G12C (→ анализ 1) и NCI-H358_Cas9_SOS2, *т.е.* та же клеточная линия, в которой был нокаут (→ анализ 2). Векторы, содержащие сконструированные последовательности ДНК для продукции гРНК для нокаута белка SOS2, были получены от Sigma-Aldrich. Для создания клеточной линии NCI-H358 с нокаутом SOS2 клетки NCI-H358, экспрессирующие эндонуклеазу Cas9, трансфицировали реагентом XtremeGene9 и соответствующими плазмидами. Эффективность трансфекции подтверждали измерением GFP-положительных клеток с помощью клеточного анализатора. GFP-положительные клетки собирали и далее

размножали. Эти GFP-положительные клеточные пулы разбавляли по одной клетке, а нокаут-клоны SOS2 идентифицировали с помощью вестерн-блоттинга и анализа геномного секвенирования ДНК.

Материалы, используемые для анализа:

- 5 Среда RPMI-1640 (ATCC® 30-2001™)
Фетальная бычья сыворотка (FBS) от HyClone (SH30071.03)
Заменимые аминокислоты от Thermo Fischer Scientific (11140035)
Пируват от Thermo Fischer Scientific (11360039)
Глутамакс от Thermo Fischer Scientific (35050061)
- 10 384 планшета от Greiner Bio-One (781182)
Proxiplate™ 384 от PerkinElmer Inc. (6008280)
Набор тестов AlphaLISA SureFire Ultra p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (ALSU-PERK-A500)
EGF от Sigma (E4127)
- 15 Акцепторная смесь: акцепторные шарики белка А от PerkinElmer (6760137M)
Донорская смесь: донорские шарики AlphaScreen, покрытые стрептавидином, от PerkinElmer (6760002)
Траметиниб
- 20 Стауроспорин от Sigma Aldrich (S6942)
Настройка анализа:
Клетки высевают по 40000 клеток на лунку в /60 мкл RPMI с 10 % FBS, заменимыми аминокислотами, пируватом и глутамаксом в планшеты Greiner TC 384. Клетки инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре и затем
- 25 инкубируют в течение ночи в инкубаторе при 37 °C и 5 % CO₂ во влажной атмосфере. Затем добавляют 60 нл раствора соединения (10 мМ основного раствора ДМСО) с использованием устройства Labcyte Echo 550. После 1 ч инкубации в вышеуказанном инкубаторе среду удаляют после центрифугирования и клетки лизируют путем добавления 20 мкл 1,6-кратного
- 30 лизирующего буфера от AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204) Assay Kit с добавлением протеазных ингибиторов, 100 нМ траметиниба + 100 нМ стауроспорина. После 20 минут инкубации при комнатной температуре при встряхивании 6 мкл каждого образца лизата переносят в 384-луночный планшет Proxiplate и анализируют на pERK (Thr202/Tyr204) с помощью набора для

анализа AlphaLISA SureFire Ultra pERK1/2 (Thr202/Tyr204). 3 мкл Acceptor Mix и 3 мкл Donor Mix добавляют при слабом освещении и инкубируют в течение 2 ч при комнатной температуре в темноте, прежде чем измерять сигнал на приборе PerkinElmer Envision HTS Multilabel Reader. Необработанные данные были импортированы в и проанализированы с помощью программного обеспечения MegaLab компании Boehringer Ingelheim (подгонка кривой на основе программы PRISM, GraphPad Inc.).

Значения IC_{50} представленных соединений (I) в соответствии с изобретением, измеренные с помощью этого анализа, представлены в Таблице 38 (значения IC_{50} из анализа 2 отмечены знаком *, все остальные - взяты из анализа 1).

Таблица 38

№	IC_{50} H358 pERK [нМ]
Ib-1	1.7*
Ib-10	32.8*
Ib-11	44.4*
Ib-12	829.8*
Ib-13	1136.4*
Ib-14	12.6*
Ib-15	32.7*
Ib-16	969.0*
Ib-2	3.1*
Ib-3	4.1*
Ib-4	2.4*
Ib-5	6.7*

№	IC_{50} H358 pERK [нМ]
Ib-6	2.0*
Ib-7	0.6*
Ib-8	12.7*
Ib-9	11.3*
Ic-1	1.6*
Ic-2	3.7*
Ic-3	12.3*
Ic-4	3.4*
Ic-5	13.1*
Ic-6	0.5*
Ic-7	56.8*
Ic-8	134.3*

№	IC_{50} H358 pERK [нМ]
Ic-9	46.2*
Id-1	0.7*
Id-2	5.4*
Id-3	1.1*
Id-4	2.2*
Id-5	3.1*
Id-6	1.1*
Id-7	20.5*
Id-8	16.1*
Id-9	58.9*
Ie-1	124.7

Примеры составов, которые приведены ниже, иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая его объем:

Примеры фармацевтических составов

А) Таблетки в пересчете на таблетку

активное вещество согласно формуле (I)	100 мг
лактоза	140 мг
кукурузный крахмал	240 мг
поливинилпирролидон	15 мг

стеарат магния

5 мг

500 мг

Тонкоизмельченное действующее вещество, лактозу и немного кукурузного крахмала смешивают вместе. Смесь просеивают, затем увлажняют раствором поливинилпирролидона в воде, замешивают, влажногранулируют и сушат. Гранулы, оставшийся кукурузный крахмал и стеарат магния просеивают и смешивают. Смесь прессуют для получения таблеток подходящей формы и размера.

В) Таблетки в пересчете на таблетку

активное вещество согласно формуле (I)	80 мг
лактоза	55 мг
кукурузный крахмал	190 мг
микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
поливинилпирролидон	15 мг
карбоксиметилкрахмал натрия	23 мг
стеарат магния	2 мг

400 мг

Тонкоизмельченное активное вещество, немного кукурузного крахмала, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и поливинилпирролидон смешивают, смесь просеивают и обрабатывают оставшимся кукурузным крахмалом и водой с образованием гранулята, который сушат и просеивают. Карбоксиметилкрахмал натрия и стеарат магния добавляют и смешивают, а смесь прессуют с образованием таблеток подходящего размера.

С) Таблетки в пересчете на таблетку

активное вещество согласно формуле (I)	25 мг
лактоза	50 мг
микрокристаллическая целлюлоза	24 мг
стеарат магния	1 мг

100 мг

Активное вещество, лактозу и целлюлозу смешивают вместе. Смесь просеивают, затем увлажняют водой, замешивают, влажногранулируют и сушат или сухогранулируют, либо непосредственно окончательно смешивают со
 5 стеаратом магния и прессуют в таблетки подходящей формы и размера. При влажном гранулировании добавляют лактозу или целлюлозу и стеарат магния и смесь прессуют с получением таблеток подходящей формы и размера.

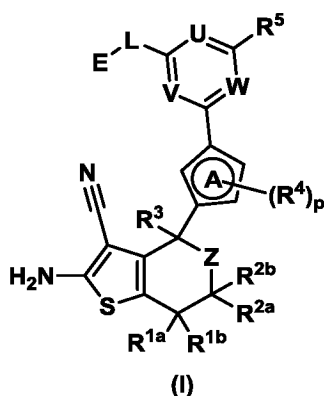
D) Ампульный раствор

10	активное вещество согласно формуле (I)	50 мг
	хлорид натрия	50 мг
	вода для инъекций	5 мл

Активное вещество растворяют в воде при собственном рН или
 15 необязательно при рН от 5,5 до 6,5 и добавляют хлорид натрия, чтобы сделать его изотоническим. Полученный раствор фильтруют от пирогенов и фильтрат переливают в асептических условиях в ампулы, которые затем стерилизуют и запаивают сплавом. Ампулы содержат 5 мг, 25 мг и 50 мг активного вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



, где

R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл;

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

Z представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})_n$;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, галоген, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл;

n выбран из группы, которая состоит из 0, 1 и 2;

R^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано- C_{1-6} алкил, галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-CN$, C_{3-5} циклоалкил и 3-5-членный гетероцикл;

кольцо **A** представляет собой кольцо, выбранное из группы, которая состоит из следующих: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол и триазол;

каждый **R⁴**, если присутствует, независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано-C₁₋₆алкил, галоген, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CN, C₃₋₅циклоалкил и 3-5-членный гетероциклил;

p выбран из группы, которая состоит из 0, 1, 2 и 3;

U выбран из группы, которая состоит из следующих: азот (=N-) и углерод, замещенный **R^A** (=C(R^A)-);

V выбран из группы, которая состоит из следующих: азот (=N-) и углерод, замещенный **R^B** (=C(R^B)-);

W выбран из группы, которая состоит из следующих: азот (=N-) и углерод, замещенный **R^C** (=C(R^C)-);

R^A, **R^B** и **R^C** каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкинил, необязательно замещенный следующим: C₃₋₅циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, галоген, -CN, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄алкил), -C(=O)N(C₁₋₄алкил)₂, -S-C₁₋₆алкил, -S(=O)₂-C₁₋₆алкил, C₃₋₅циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C₁₋₆алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкокси, -CN, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄алкил) и -C(=O)N(C₁₋₄алкил)₂;

R⁵ выбран из группы, которая состоит из следующих: **R^{a1}** и **R^{b1}**;

R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, C₄₋₁₀циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b1}** и/или **R^{c1}**;

каждый **R^{b1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: -OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, галоген, -CN, -C(=O)R^{c1}, -C(=O)OR^{c1}, -C(=O)NR^{c1}R^{c1}, -S(=O)₂R^{c1}, -S(=O)₂NR^{c1}R^{c1}, -NHC(=O)R^{c1}, -N(C₁₋₄алкил)C(=O)R^{c1}, -NHS(=O)₂R^{c1}, -N(C₁₋

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

каждый R^{cl} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{dl} и/или R^{el} ;

каждый R^{dl} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-\text{OR}^{\text{el}}$, $-\text{NR}^{\text{el}}\text{R}^{\text{el}}$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{el}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{el}}\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{el}}\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{el}}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{el}}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{el}}$ и двухвалентный заместитель $=\text{O}$;

каждый R^{el} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилом, C_{6-10} арилом, 5-10-членным гетероарилом, $-\text{OH}$, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкилом, гидроксид- C_{1-4} алкилом, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкилом, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{алкилом})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкилом})_2$ и двухвалентным заместителем $=\text{O}$;

L представляет собой $-\text{L}^1-\text{L}^2-\text{L}^3-$, где L^1 присоединен к E ;

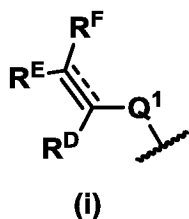
L^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, C_{1-6} алкилен, C_{3-7} циклоалкилен, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероарилен;

L^2 выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкилен, C_{3-7} циклоалкилен, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен;

L^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-NH-$, $-N(C_{1-4}алкил)-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-$, $-N(C_{1-4}алкил)-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-C(=O)-N(C_{1-4}алкил)-$, $-C(=O)-$, C_{1-6} алкилен, C_{3-7} циклоалкилен, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен;

где каждый C_{1-6} алкилен, C_{3-7} циклоалкилен, фенилен, 4-12-членный гетероциклилен и 5-10-членный гетероариллен в L^1 , L^2 и L^3 необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-OC_{1-6}алкил$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, двухвалентный заместитель $=O$ и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-4} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)-OC_{1-6}алкил$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$ и $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$;

E представляет собой



представляет собой двойную или тройную связь;

Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G1})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G1})-$ и $-C(=NR^{H1})-$;

каждый R^{G1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидрокси- C_{1-6} алкил, H_2N-C_{1-6} алкил, циано- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}алкил)HN-C_{1-6}$ алкил, $(C_{1-4}алкил)_2N-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил;

каждый R^{H1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, -ОН, C_{1-6} алкокси, -СN и C_{1-6} алкил;

если  представляет собой двойную связь, тогда

R^D выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_3 .

- 5 7 циклоалкил, фенил, галоген, -СN, C_{1-6} алкокси, -C(=O)O- C_{1-6} алкил, -NHC(=O)- C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: фенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{1-6} алкокси, галоген, -ОН, -NH₂, -NH(C_{1-6} алкил), -N(C_{1-6} алкил)₂, -C(=O)ОН, -C(=O)O- C_{1-6} алкил, -
- 10 C(=O)NH(C_{1-6} алкил), -NHC(=O)- C_{1-6} алкил, -OC(=O)- C_{1-6} алкил и фенил- C_{1-6} алкокси;

R^E и R^F каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a2} и R^{b2} ;

- R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил,
- 15 C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

- каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
- 20 -OR^{c2}, -NR^{c2}R^{c2}, галоген, -СN, -C(=O)R^{c2}, -C(=O)OR^{c2}, -C(=O)NR^{c2}R^{c2}, -S(=O)₂R^{c2}, -S(=O)₂NR^{c2}R^{c2}, -NHC(=O)R^{c2}, -N(C_{1-4} алкил)C(=O)R^{c2}, -NHC(=O)OR^{c2}, -N(C_{1-4} алкил)C(=O)OR^{c2} и двухвалентный заместитель =O;

- каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил,
- 25 C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{4-10} циклоалкенил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая
- 30 состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген, -ОН, -C(=O)ОН, -C(=O)O- C_{1-6} алкил, -C(=O) C_{1-6} алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_{1-6} алкил), -C(=O)N(C_{1-6} алкил)₂, и двухвалентный заместитель =O;

или

R^D и R^E вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-7-членный ненасыщенный алицикл или 4-7-членный ненасыщенный гетероцикл, где этот 4-7-членный ненасыщенный алицикл или 4-7-членный ненасыщенный гетероцикл необязательно, в дополнение к R^F , замещен одним или несколькими одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-OH$, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил, $-NH_2$, $-CN$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, галоген, $-C(=O)O-C_{1-6}$ алкил и двухвалентный заместитель $=O$;

или

если Q^1 представляет собой $-C(=O)N(R^{G1})-$, тогда R^{G1} в $-C(=O)N(R^{G1})-$ и R^F вместе образуют линкер, выбранный из группы, которая состоит из следующих: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$ и $-C_2H_4-$;

если  представляет собой тройную связь, тогда

R^D и R^E оба отсутствуют;

R^F представляет собой R^{a2} ;

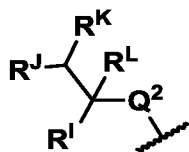
R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(=O)R^{c2}$, $-C(=O)OR^{c2}$, $-C(=O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(=O)_2R^{c2}$, $-S(=O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(=O)R^{c2}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(=O)R^{c2}$, $-NHC(=O)OR^{c2}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(=O)OR^{c2}$ и двухвалентный заместитель $=O$;

каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил;

или

E представляет собой



(ii)

Q^2 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G2})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G2})-$ и $-C(=NR^{H2})-$;

каждый R^{G2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 5 водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксид- C_{1-6} алкил, H_2N-C_{1-6} алкил, циано- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил)HN- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ N- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл;

каждый R^{H2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-CN$ и C_{1-6} алкил;

10 R^I выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и галоген;

R^J представляет собой водород; или

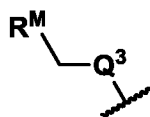
R^I и R^J вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое или оксирановое кольцо;

R^K выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-CN$ и галоген;

R^L выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, $-CN$, галоген и $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил;

или

E представляет собой



(iii)

20 Q^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G3})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G3})-$ и $-C(=NR^{H3})-$;

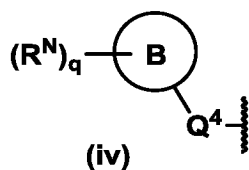
каждый R^{G3} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 25 водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, гидроксид- C_{1-6} алкил, H_2N-C_{1-6} алкил, циано- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил)HN- C_{1-6} алкил, $(C_{1-4}$ алкил) $_2$ N- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 3-11-членный гетероцикл;

каждый R^{H3} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-CN$ и C_{1-6} алкил;

30 R^M выбран из группы, которая состоит из следующих: галоген, $-CN$ и $-O-C(=O)-C_{1-6}$ алкил;

или

Е представляет собой



Q^4 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)NH-$, $-C(=O)N(C_{1-4}\text{алкил})-$, $-S(=O)_2-$ и $-S(=O)_2NH-$;

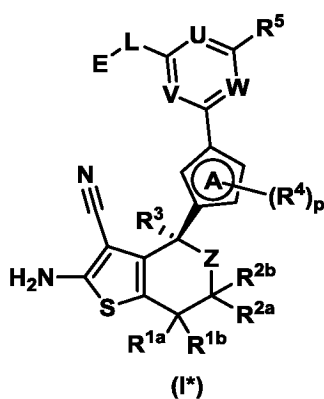
кольцо **B** выбрано из группы, которая состоит из следующих: фенил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил и 5-членный гетероарил;

q выбран из группы, которая состоит из 1, 2, 3 и 4;

каждый R^N независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, винил, этинил, галоген, $-CN$, нитро и C_{1-4} алкокси;

или его соль.

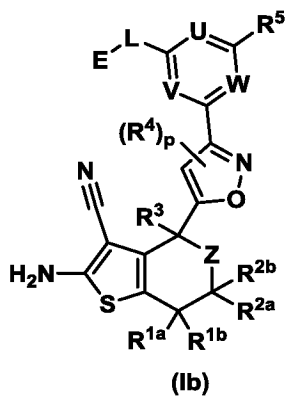
2. Соединение или соль по п. 1 формулы (I*)



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , кольцо **A**, R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

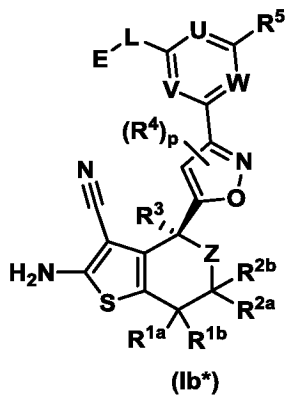
3. Соединение или соль по п. 1 формулы (Ib)



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

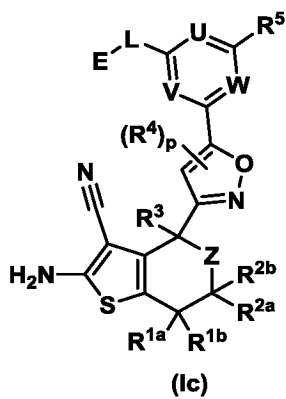
4. Соединение или соль по п. 3 формулы (Ib*)



5, где

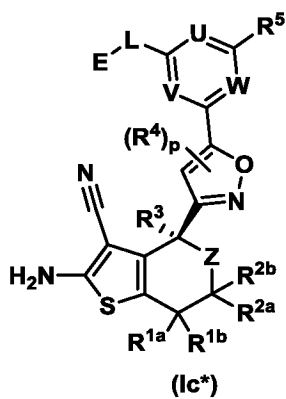
R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

5. Соединение или соль по п. 1 формулы (Ic)



10, где

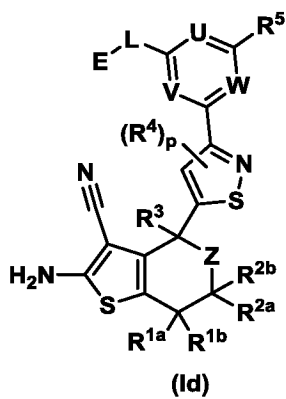
R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

6. Соединение или соль по п. 5 формулы (**Ic***)

, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

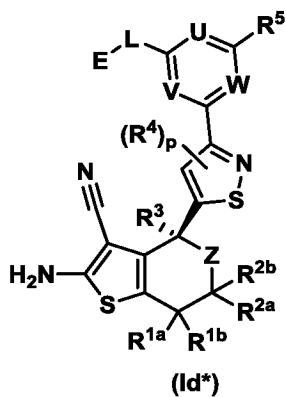
5

7. Соединение или соль по п. 1 формулы (**Id**)

, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

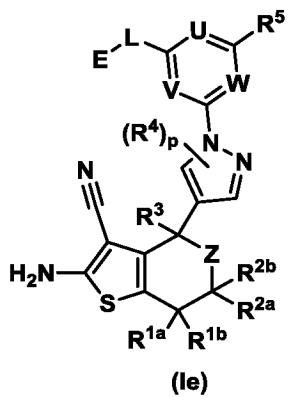
10

8. Соединение или соль по п. 7 формулы (**Id***)

, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , R^4 , p , U , V , W , R^5 , L и E имеют значения, указанные в п. 1.

9. Соединение или соль по п. 1 формулы (Ie)

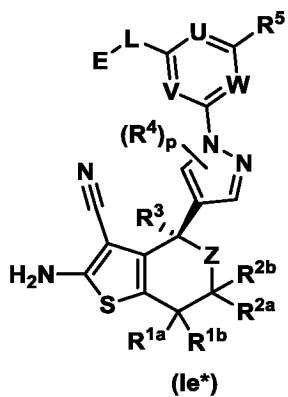


, где

 $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, Z, R^3, R^4, p, U, V, W, R^5, L$ и E имеют значения,

5 указанные в п. 1.

10. Соединение или соль по п. 9 формулы (Ie*)

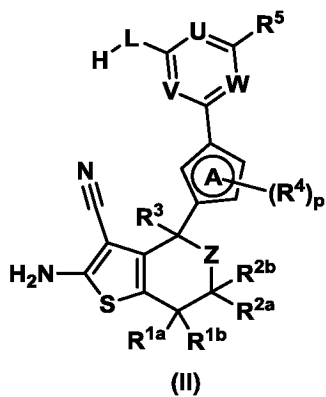


, где

 $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, Z, R^3, R^4, p, U, V, W, R^5, L$ и E имеют значения,

10 указанные в п. 1.

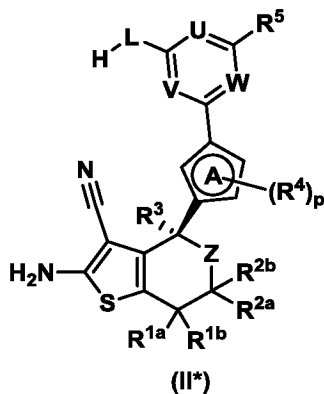
11. Соединение формулы (II)



, где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , кольцо A , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в п. 1, или его соль.

12. Соединение или соль по п. 11 формулы (II*)



5 , где

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , Z , R^3 , кольцо A , R^4 , p , U , V , W , R^5 и L имеют значения, указанные в формуле (I) в п. 1.

13. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 12, где

10 R^{1a} и R^{1b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-4} алкил;

R^{2a} и R^{2b} оба независимо выбраны из группы, которая состоит из следующих: водород и галоген.

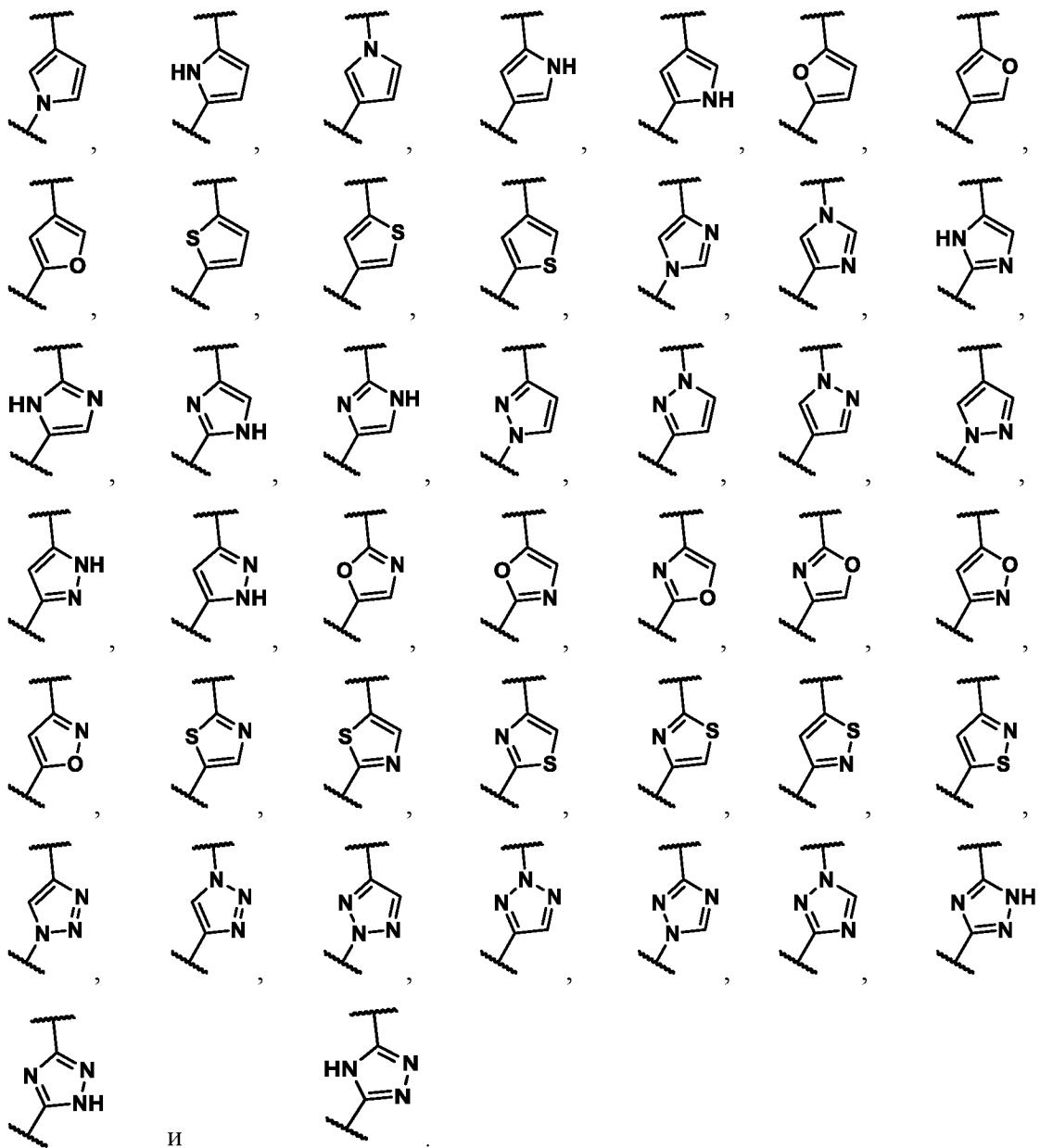
15 14. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 13, где

Z представляет собой $-CH_2-$.

15. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 14, где

20 R^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, циано- C_{1-4} алкил, галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$ и $-CN$.

16. Соединение или соль по любому из пп. 1, 2 и 11 - 15, где кольцо А выбрано из группы, которая состоит из следующих:



17. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 16, где p представляет собой 0.

18. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 17, где
 U представляет собой углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);
 V представляет собой углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);
 W представляет собой азот ($=N-$);

R^A и R^B каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, -

5 $C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$ и $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$.

10 **19.** Соединение или соль по любому из пп. 1 - 17, где

U представляет собой углерод, замещенный R^A ($=C(R^A)-$);

V представляет собой углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);

W представляет собой углерод, замещенный R^C ($=C(R^C)-$);

R^A , R^B и R^C каждый независимо выбран из группы, которая состоит из

15 следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, -

$C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая

20 состоит из следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$ и $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$.

20. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 17, где

U представляет собой азот ($=N-$);

25 V представляет собой углерод, замещенный R^B ($=C(R^B)-$);

W представляет собой азот ($=N-$);

R^B выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный следующим: C_{3-5} циклоалкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, галоген, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$, $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$, C_{3-5} циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из

30 следующих: C_{1-6} алкокси, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}алкил)$, $-N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-4}алкил)$ и $-C(=O)N(C_{1-4}алкил)_2$.

21. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 17, где

U представляет собой углерод, замещенный **R^A** (=C(R^A)-);

V представляет собой азот (=N-);

5 W представляет собой азот (=N-);

R^A выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_1 .

6галогеналкил, C₂₋₆алкинил, необязательно замещенный следующим: C₃₋

циклоалкил, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, галоген, -CN, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄алкил), -C(=O)N(C₁₋₄алкил)₂,

10 С₃₋₅циклоалкил, 3-5-членный гетероциклил и С₁₋₆алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: С₁₋₆алкокси, -CN, -ОН, -NH₂, -NH(С₁₋₄алкил), -N(С₁₋₄алкил)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(С₁₋₄алкил) и -C(=O)N(С₁₋₄алкил)₂.

15 **22.** Соединение или соль по любому из пп. 1 - 17, где

U представляет собой азот (=N-);

V представляет собой азот (=N-);

W представляет собой азот (=N-).

20 **23.** Соединение или соль по любому из пп. 1 - 22, где

$\mathbf{R}^5$ выбран из группы, которая состоит из следующих: $\mathbf{R}^{a1}$ и $\mathbf{R}^{b1}$;

R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкил, C₁₋

6галогеналкил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆алкинил,

25 С₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, С₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{b1}** и/или **R^{c1}**;

каждый $\mathbf{R}^{b1}$ независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:

30 $-\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{cl}}$, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{cl}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{cl}}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{cl}}\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{cl}}$ и двухвалентный
заместитель $=\text{O}$;

каждый $\mathbf{R}^{\text{с1}}$ независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероцикл, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{1-}

6галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными **R^{d1}** и/или **R^{e1}**;

каждый **R^{d1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 5 -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1}, галоген, -CN, -C(=O)R^{e1}, -C(=O)NR^{e1}R^{e1} и двухвалентный заместитель =O;

каждый **R^{e1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил, где C₁₋₆алкил, C₁₋

10 6галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C₆₋₁₀арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими,
 15 одинаковыми или различными C₁₋₄алкилом, C₆₋₁₀арилом, 5-10-членным гетероарилом, -OH, C₁₋₆алкокси, C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкилом, гидрокси-C₁₋₄алкилом, галогеном, -CN, -NH₂, -C(=O)C₁₋₄алкилом, -NH(C₁₋₄алкилом), -N(C₁₋₄алкилом)₂ и двухвалентным заместителем =O.

20 **24.** Соединение или соль по любому из пп. 1 - 22, где

R⁵ представляет собой **R^{a1}**;

R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих: 3-11-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, где 3-11-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими,
 25 одинаковыми или различными **R^{b1}** и/или **R^{c1}**;

каждый **R^{b1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 -OR^{c1}, -NR^{c1}R^{c1}, галоген, -C(=O)OR^{c1} и двухвалентный заместитель =O;

каждый **R^{c1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил, где C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₁₀циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими,
 30 одинаковыми или различными **R^{d1}** и/или **R^{e1}**;

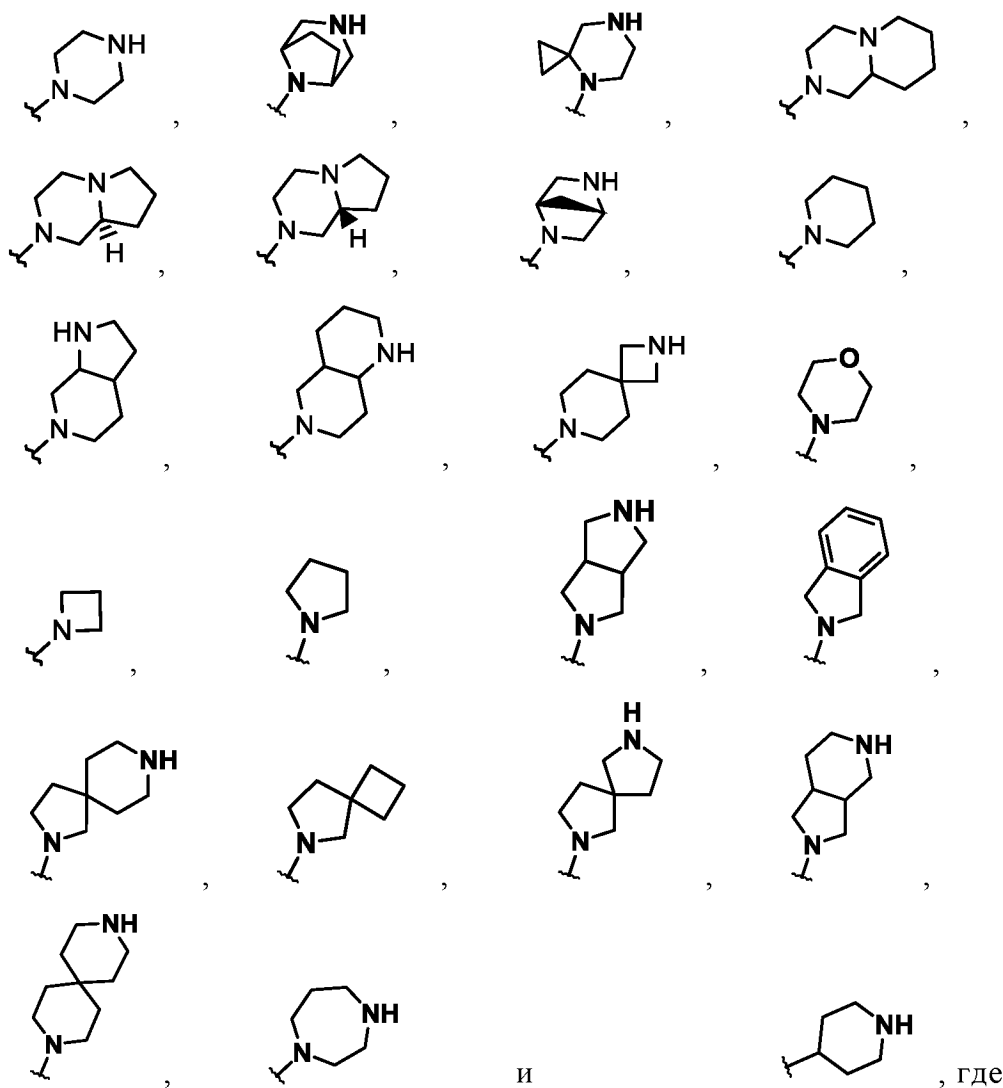
каждый **R^{d1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 -OR^{e1}, -NR^{e1}R^{e1} и галоген;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями,

5 выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилами.

25. Соединение или соль по п. 24, где

10 R^5 представляет собой R^{a1} выбран из группы, которая состоит из следующих:



каждый R^{a1} необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{b1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-C(=O)OR^{c1}$ и двухвалентный заместитель $=O$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$ и галоген;

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилами.

26. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 23, где

R^5 представляет собой R^{b1} ;

R^{b1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c1}$ и $-NR^{c1}R^{c1}$;

каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;

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

каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 3-11-членный гетероциклил, C_{6-10} арил и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил, C_{1-}

6галогеналкил, 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилом, C_{1-6} алкокси, галогеном и двухвалентным заместителем =O.

- 5 **27.** Соединение или соль по п. 26, где
 R^5 представляет собой R^{b1} ;
 R^{b1} представляет собой $-OR^{c1}$;
 каждый R^{c1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним
 10 или несколькими, одинаковыми или различными R^{d1} и/или R^{e1} ;
 каждый R^{d1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 $-NR^{e1}R^{e1}$ и галоген;
 каждый R^{e1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих:
 15 водород, C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил, где C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил все необязательно замещены одним или несколькими,
 одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными C_{1-4} алкилами.
 20 4алкилами.

- 28.** Соединение или соль по любому из пп. 1 - 27, где
 L представляет собой $-L^1-L^2-L^3-$, где L^1 присоединен к E;
 L^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, C_{1-6} алкилен и
 25 4-12-членный гетероциклилен;
 L^2 выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклилен;
 L^3 выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, -NH-, -N(C_{1-4} алкил)- и -O-;
 30 где каждый C_{1-6} алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклилен в L^1 и L^2 необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, галоген, -OH, -CN, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил),

4алкил)₂, -C(=O)OH, -C(=O)-OC₁₋₆алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄алкил), -
C(=O)N(C₁₋₄алкил)₂, двухвалентный заместитель =O и C₁₋₆алкил, необязательно
замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными
заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: галоген,
-OH, -CN, -NH₂, C₁₋₄алкокси, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -C(=O)OH, -C(=O)-
5 OC₁₋₆алкил, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁₋₄алкил) и -C(=O)N(C₁₋₄алкил)₂.

29. Соединение или соль по п. 28, где

L представляет собой -**L**¹-**L**²-**L**³-, где **L**¹ присоединен к **E**;

L¹ выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, C₁₋₆алкилен и
4-12-членный гетероциклический;

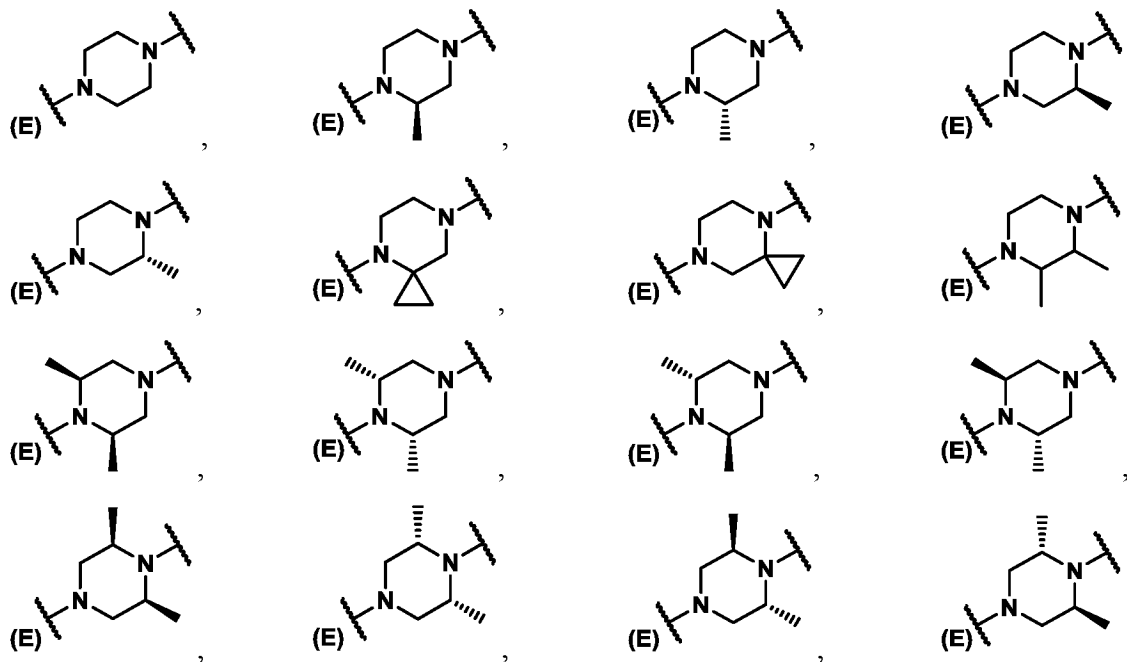
L² выбран из группы, которая состоит из следующих: C₁₋₆алкилен, фенилен
и 4-12-членный гетероциклический;

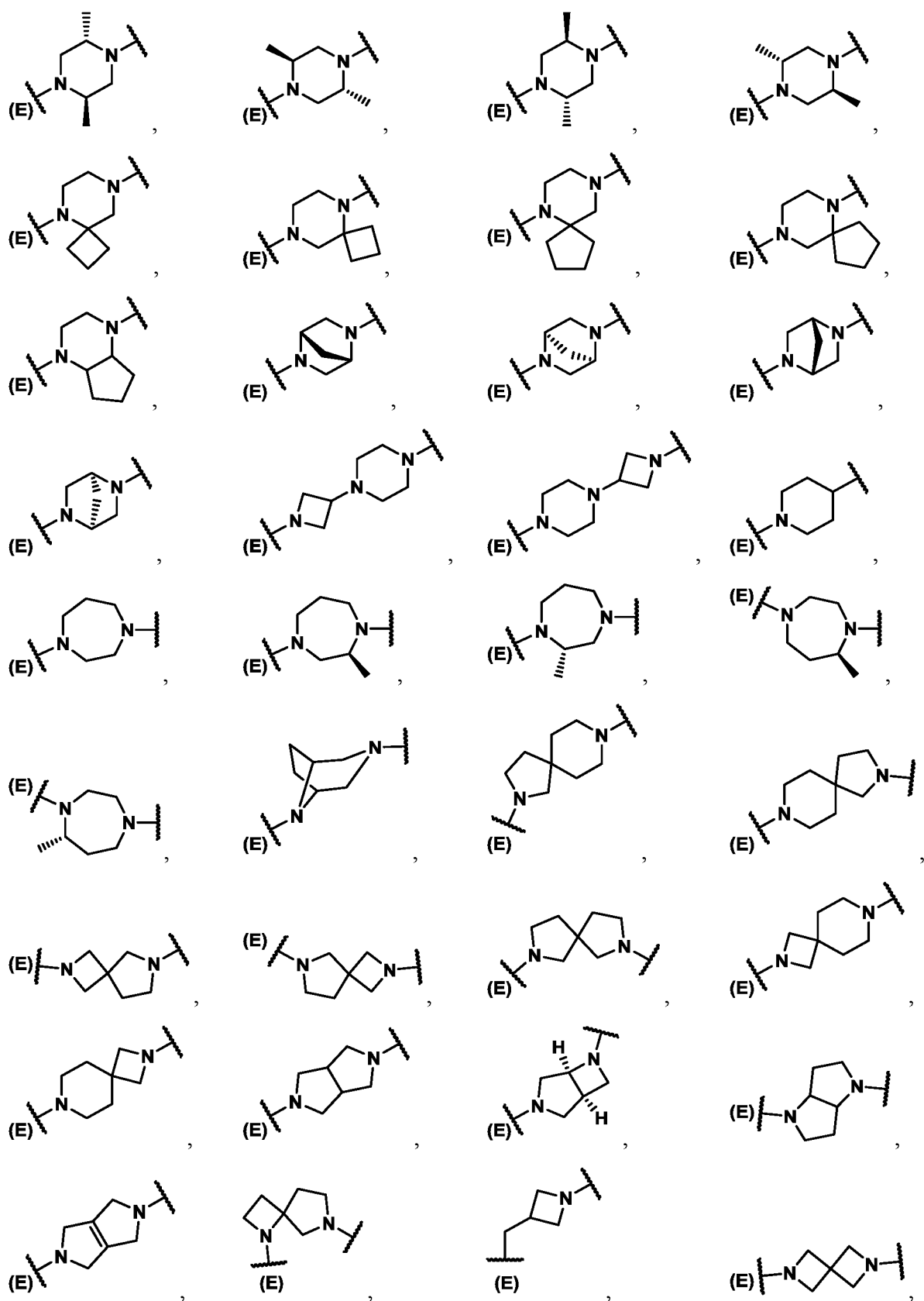
L³ выбран из группы, которая состоит из следующих: связь, -NH-, -N(C<sub>1-
4алкил</sub>)- и -O-;

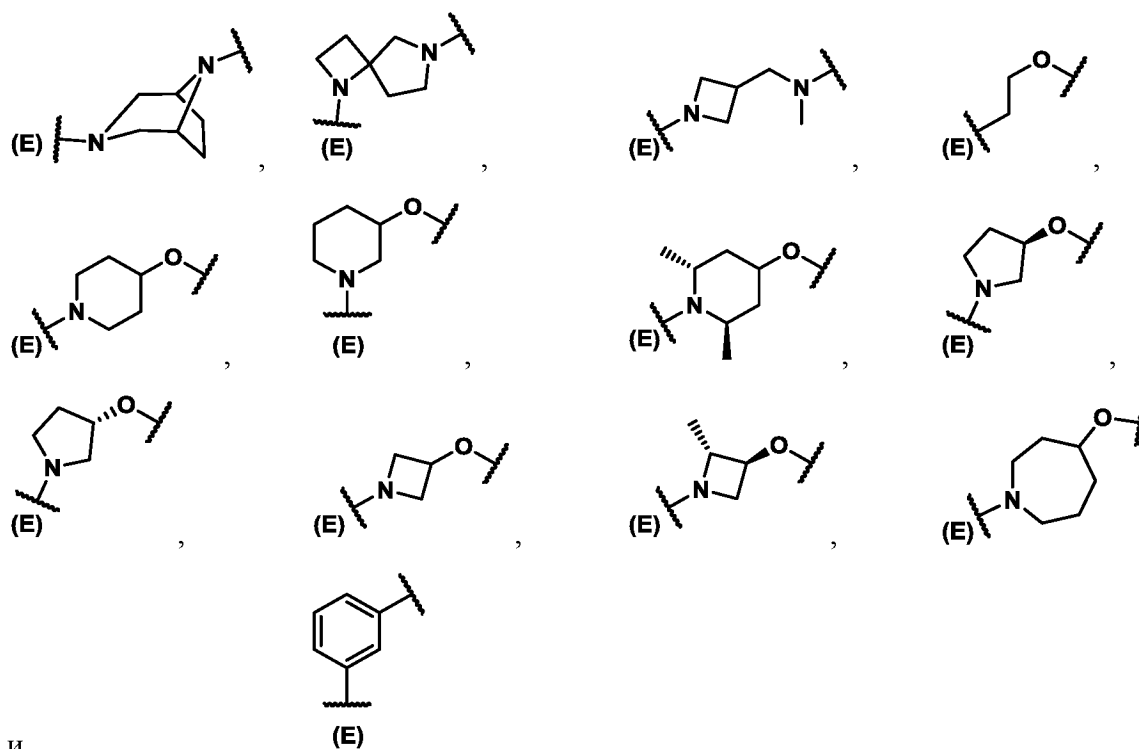
где каждый C₁₋₆алкилен, фенилен и 4-12-членный гетероциклический в **L**¹ и **L**²
необязательно и независимо замещен одним или несколькими, одинаковыми или
различными C₁₋₆алкилами.

30. Соединение или соль по п. 28, где

L выбран из группы, которая состоит из следующих:







31. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 10 и 13 - 30, где **Е** представляет собой



(i)

5 **Q¹** выбран из группы, которая состоит из следующих: -CH₂-, -C(=O)-, -C(=O)N(R^{G1})-, -C(=O)O-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂N(R^{G1})- и -C(=NR^{H1})-;

каждый **R^{G1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил и гидроксид-C₁₋₆алкил;

каждый **R^{H1}** независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, -OH, C₁₋₆алкокси, -CN и C₁₋₆алкил;

10 **R^D** выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C₃₋₇циклоалкил, фенил, галоген, -CN, C₁₋₆алкокси, -C(=O)O-C₁₋₆алкил и C₁₋₆алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из

15 следующих: фенил, 3-11-членный гетероцикл, C₁₋₆алкокси, галоген, -OH, -

$N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}\text{алкил}$, $-C(=O)NH(C_{1-6}\text{алкил})$, $-NHC(=O)-C_{1-6}\text{алкил}$, $-OC(=O)-C_{1-6}\text{алкил}$ и фенил- $C_{1-6}\text{алкокси}$;

R^E и R^F каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a2} и R^{b2} ;

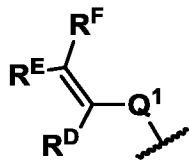
5 R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-6}\text{галогеналкил}$, $C_{3-10}\text{циклоалкил}$, 3-11-членный гетероциклил, $C_{6-10}\text{арил}$ и 5-10-членный гетероарил, где $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-6}\text{галогеналкил}$, $C_{3-10}\text{циклоалкил}$, 3-11-членный гетероциклил, $C_{6-10}\text{арил}$ и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

10 каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CN$, $-C(=O)OR^{c2}$, $-C(=O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(=O)R^{c2}$, $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(=O)R^{c2}$, $-NHC(=O)OR^{c2}$ и $-N(C_{1-4}\text{алкил})C(=O)OR^{c2}$;

каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-6}\text{галогеналкил}$, 3-11-членный гетероциклил, $C_{6-10}\text{арил}$ и 5-10-членный гетероарил, где $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-6}\text{галогеналкил}$, 3-11-членный гетероциклил, $C_{6-10}\text{арил}$ и 5-10-членный гетероарил все необязательно замещены одним или несколькими, одинаковыми или различными заместителями, выбранными из группы, которая состоит из следующих: $C_{1-6}\text{алкил}$, $C_{1-6}\text{алкокси}$, галоген, $-OH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-6}\text{алкил}$, $-C(=O)C_{1-6}\text{алкил}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_{1-6}\text{алкил})$, $-C(=O)N(C_{1-6}\text{алкил})_2$, и двухвалентный заместитель $=O$.

32. Соединение или соль по п. 31, где

E представляет собой



(i)

25 Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NH-$ и $-C(=O)N(C_{1-4}\text{алкил})-$;

R^D выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, галоген и $C_{1-6}\text{алкил}$;

R^E и R^F каждый независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: R^{a2} и R^{b2} ;

R^{a2} выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или несколькими, одинаковыми или

5 различными R^{b2} и/или R^{c2} ;

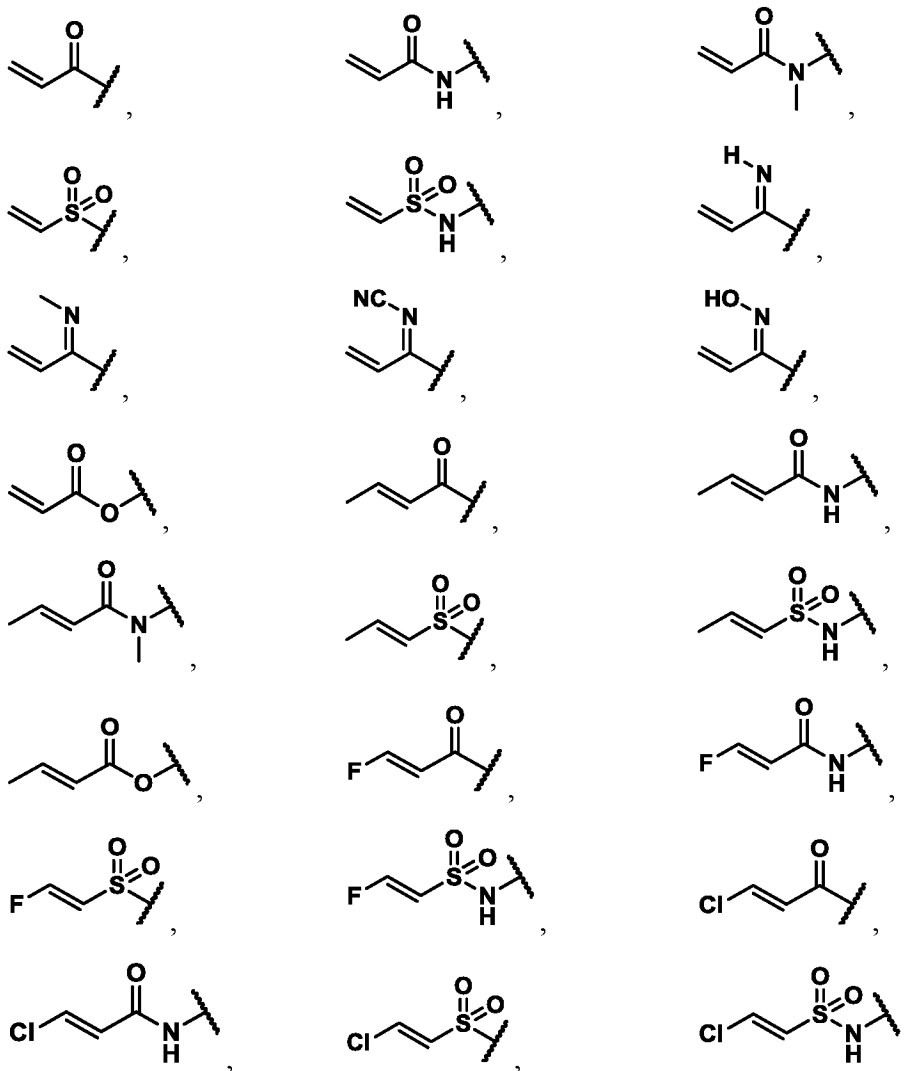
каждый R^{b2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: $-OR^{c2}$ и $-C(=O)NR^{c2}R^{c2}$;

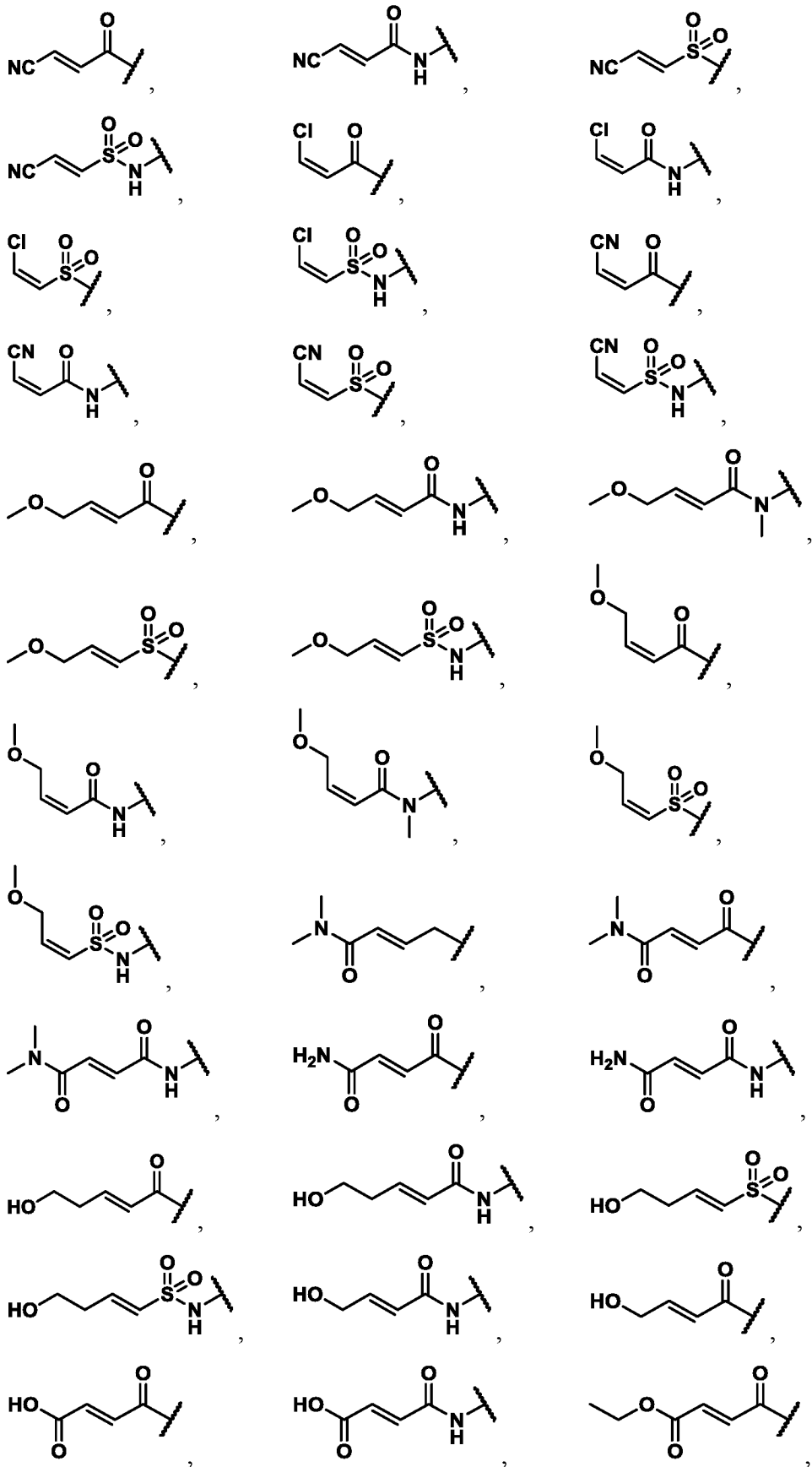
каждый R^{c2} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: C_{1-6} алкил и 3-11-членный гетероцикл.

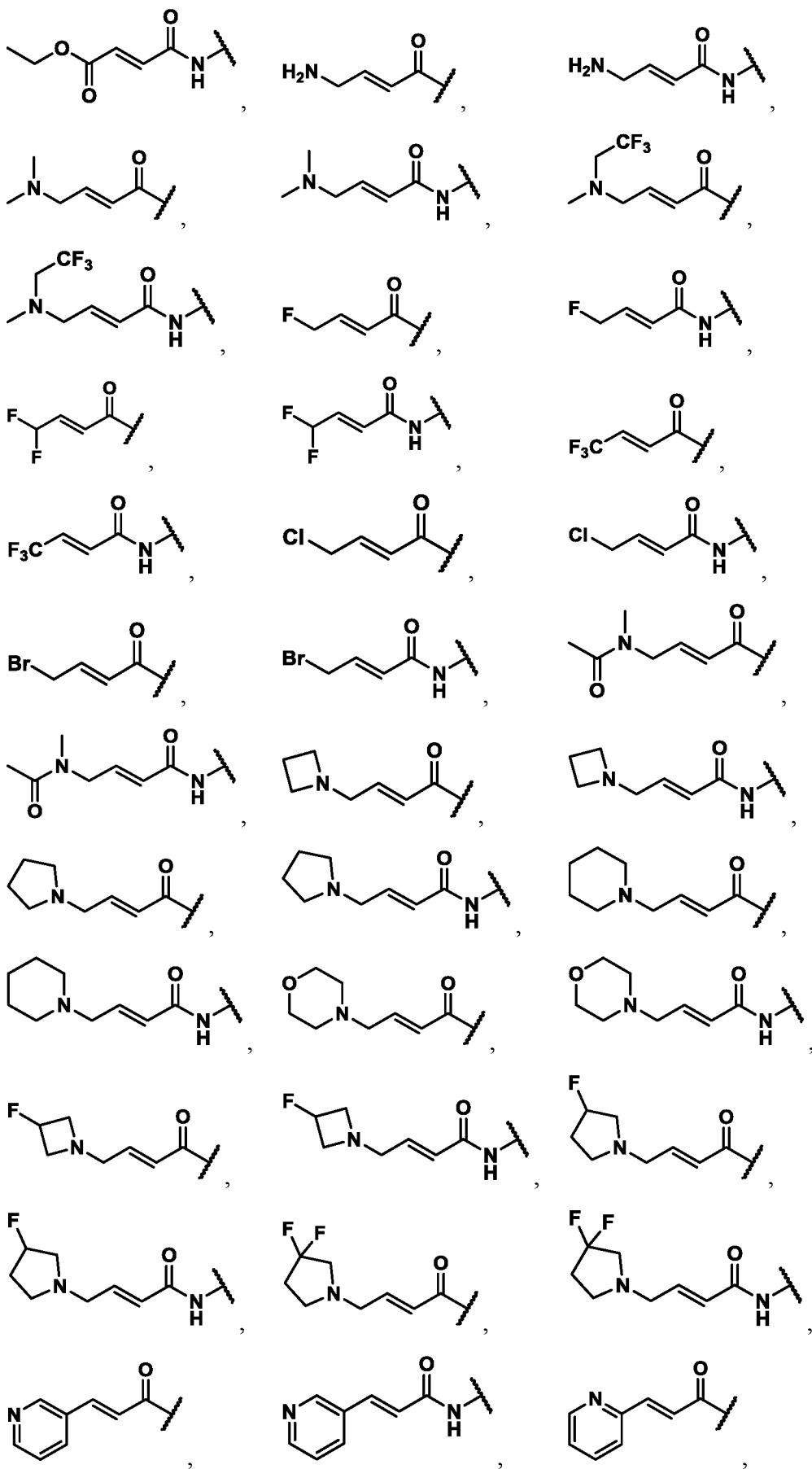
10

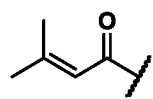
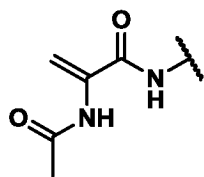
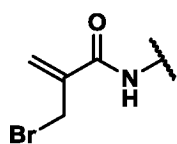
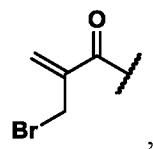
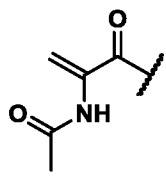
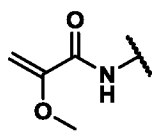
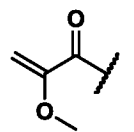
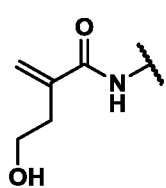
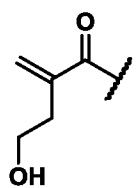
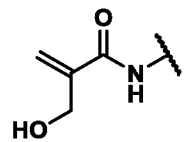
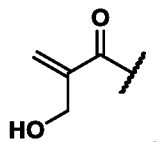
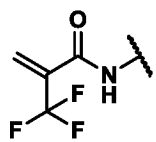
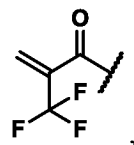
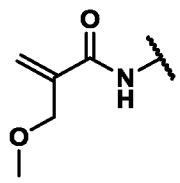
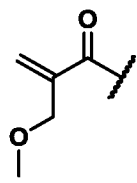
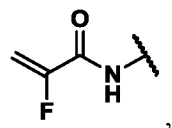
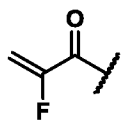
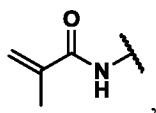
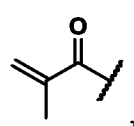
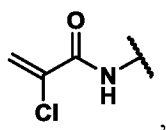
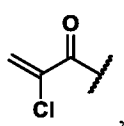
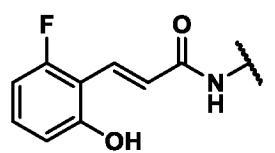
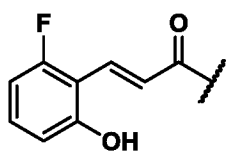
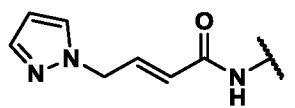
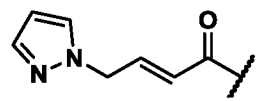
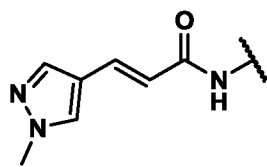
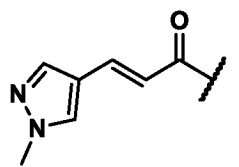
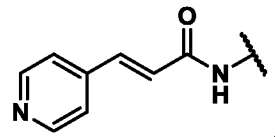
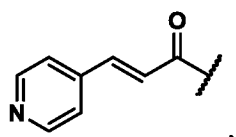
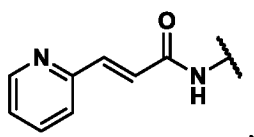
33. Соединение или соль по п. 31, где

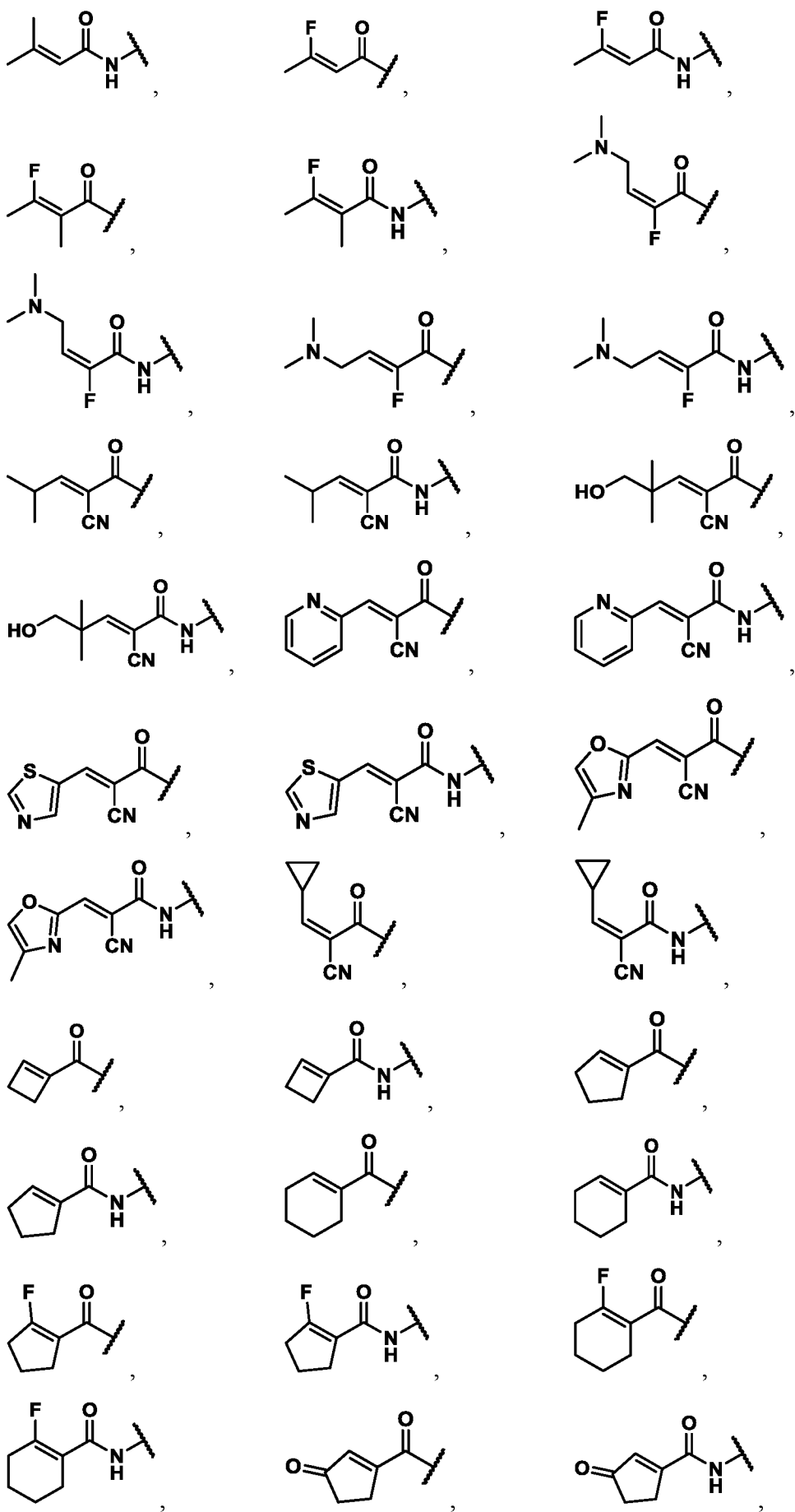
E выбран из группы, которая состоит из следующих:

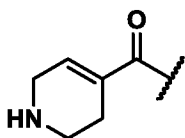




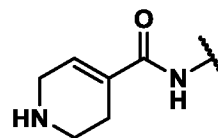




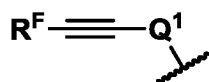




и



34. Соединение или соль по любому из пп. 1 - 10 и 13 - 30, где Е представляет собой



(i)

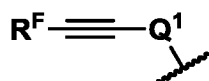
5 Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G1})-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2N(R^{G1})-$ и $-C(=NR^{H1})-$;

каждый R^{G1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и гидроксид- C_{1-6} алкил;

10 каждый R^{H1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород, $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-CN$ и C_{1-6} алкил;

R^F выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$.

15 35. Соединение или соль по п. 34, где Е представляет собой



(i)

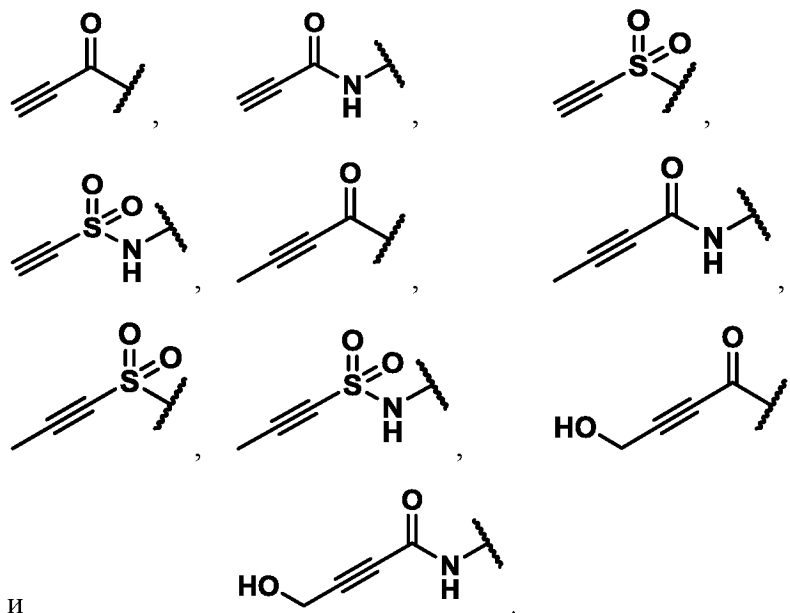
Q^1 выбран из группы, которая состоит из следующих: $-C(=O)-$, $-C(=O)N(R^{G1})-$, $-S(=O)_2-$ и $-S(=O)_2N(R^{G1})-$;

20 каждый R^{G1} независимо выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил;

R^F выбран из группы, которая состоит из следующих: водород и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, которая состоит из следующих: $-OH$, C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$.

36. Соединение или соль по п. 34, где

Е выбран из группы, которая состоит из следующих:



37. Соединение по любому из пп. 1 – 36, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

38. Соединение по любому из пп. 1 – 36, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, опосредованного мутацией RAS G12C.

39. Соединение по любому из пп. 1 – 36, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения для лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования.

40. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 37 - 39, где указанное соединение или соль вводят до, после или вместе с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

41. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 37 - 39, где указанное соединение или соль вводят

в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

5 **42.** Способ лечения и/или предотвращения злокачественного новообразования, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1 - 36, или его фармацевтически приемлемой соли, человеку.

10 **43.** Способ по п. 42, где соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят до, после или вместе с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами.

15 **44.** Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения по любому из пп. 37 - 41, или способ по любому из пп. 42 и 43, где злокачественное новообразование выбрано из группы, которая состоит из
20 следующих: рак поджелудочной железы, рак легких, рак прямой кишки, холангиокарцинома, аппендикулярный рак, множественная миелома, меланома, рак матки, эндометриальный рак, рак щитовидной железы, острый миелоидный лейкоз, рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, рак желудка, рак шейки матки, плоскоклеточный рак головы и шеи, диффузная В-крупноклеточная лимфома,
25 рак пищевода, хронический лимфоцитарный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, глиобластома, рак почек и саркома.

25 **45.** Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому из пп. 1 - 36, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

30 **46.** Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по любому из пп. 1 - 36, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько других фармакологически активных веществ.