

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392830** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.11.27

(22) Дата подачи заявки
2022.04.07

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) **ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ИЛИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРИ РАКЕ**

(31) 21167278.7

(32) 2021.04.07

(33) EP

(86) PCT/EP2022/059295

(87) WO 2022/214606 2022.10.13

(71) Заявитель:
ТОЛРЕМО ТЕРАПЬЮТИКС АГ (СН)

(72) Изобретатель:

Фабритиус Чарльз-Генри, Хеккинг
Козн, Грубер Доротеа, Фолмер Рутгер,
Флюкигер-Мангуал Штефани,
Бонакер Томас, Швилл Мартин,
Шмитц-Ромер Дебора (СН)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Христофоров
А.А., Угрюмов В.М., Тихонина О.В.,
Строкова О.В., Костюшенкова М.Ю.,
Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, сокристаллам, таутомерам или их смесям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Кроме того, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, сокристаллам, таутомерам или их смесям, или к фармацевтическим композициям для применения в качестве лекарственного средства, а также к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, сокристаллам, таутомерам или их смесям, или к фармацевтическим композициям для применения при лечении рака или для улучшения состояния при раке. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, сокристаллы, таутомеры или смеси или фармацевтические композиции необязательно вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, в частности с противораковым средством.

A1

202392830

202392830

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ИЛИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРИ РАКЕ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, сокристаллам, таутомерам или их смесям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Кроме того, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, сокристаллам, таутомерам или их смесям, или к фармацевтическим композициям для применения в качестве лекарственного средства, а также к соединениям формулы (I) или их солям, сольватам, сокристаллам, таутомерам или их смесям, или к фармацевтическим композициям для применения при лечении рака или для улучшения состояния при раке. Соединения формулы (I) или их соли, сольваты, сокристаллы, таутомеры или смеси, или фармацевтические композиции необязательно вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством, в частности, с противораковым средством.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Рак является одним из наиболее серьезных заболеваний, с которым сталкиваются люди, как в развитых, так и в развивающихся странах. Сообщается, что только в Соединенных Штатах каждый третий человек в течение жизни заболеет раком. Более того, обычно более половины пациентов с диагнозом рак в конечном итоге умирают в результате этого заболевания. Хотя был достигнут значительный прогресс в раннем выявлении и лечении некоторых видов рака, однако многие другие виды рака обнаружить и/или лечить гораздо сложнее.

Онкогенная активация пути MAPK является характерной чертой многих видов рака человека, включая меланому и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Активированные онкогены можно фармакологически ингибировать с помощью низкомолекулярных ингибиторов или антител. Однако клинический противоопухолевый эффект ингибиторов рецепторной тирозинкиназы (РТК) и других ингибиторов, нацеленных на онкогены, не является длительным. Обычно развивается резистентность к этим ингибиторам. Более конкретно, клинический противоопухолевый эффект ингибиторов EGFR (EGFRi) не является длительным. Резистентность к ингибиторам EGFR обычно развивается в течение

9–19 месяцев в зависимости от терапевтического средства и клинических условий (см. Leonetti et al., *ВЖС*, 2019, 121, pp. 725-737). Поэтому желательно разработать способ лечения рака, который предотвратил бы лекарственную резистентность у онкологических больных.

Более того, генетические изменения раковых клеток часто затрагивают гены, которые важны для контроля клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и/или передачи сигналов. В целом было обнаружено, что фенотипическая, сигнальная, транскрипционная и метаболическая пластичность, а также приобретение новых генетических изменений, являются движущим фактором развития резистентности к лечению рака, включая иммунотерапию и лечение с использованием молекулярно-направленных ингибиторов (см. Boumahdi et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 19, pp. 39–56).

То же самое, например, наблюдается в отношении «кастрационно-резистентного» рака простаты (КРПП). Долгосрочный контроль над раком простаты включает серию гормональных терапий, которые направлены на подавление передачи сигналов андрогенных рецепторов (AR), поскольку выживание пациента и прогрессирование рака простаты в значительной степени зависит от функции AR. Однако, хотя таргетная терапия, направленная на AR, подавляет рост опухоли, тем не менее, само заболевание редко устраняется, а резистентность к терапии приобретается за счет восстановления функции AR. Приобретение фенотипа КРПП опосредовано повторной активацией пути AR. Ацетилтрансфераза p300 напрямую регулирует уровни AR и сигнальную активность AR в клетках рака простаты (Zhong et al., "p300 acetyltransferase regulates androgen-receptor degradation and PTEN-deficient prostate tumorigenesis", *Cancer Res.*, Vol. 74, pp. 1870-1880, 2014). Таким образом, терапевтическая модуляция функции p300 будет нацелена на все известные адаптивные механизмы, которые приводят к развитию КРПП. Одобренные методы лечения и те, которые проходят клинические исследования, в первую очередь нацелены только на один или другой из этих клеточных механизмов. Модуляция функции p300 напрямую дает возможность более широко модулировать активность AR при КРПП, чем применяемые или другие экспериментальные терапевтические стратегии. Кроме того, было показано, что механизмы резистентности к недавно одобренным лекарственным средствам являются AR-зависимыми (Cai C. et al., (2011) "Intratatumoral de novo steroid synthesis activates androgen receptor in castration-resistant prostate cancer and is up-regulated by treatment with Cyp17A1 inhibitors", *Cancer Res.*, Vol. 71, pp. 6503- 6513). Применимость терапевтической стратегии при летальном раке простаты (РП), основанной на нацеливании на p300/CBP, была подтверждена в публикации J. Welti et al., *Cancer*

discovery, March 28, 2021, DOI: 10.1158/2159-8290. В частности, было показано, что низкомолекулярный ингибитор ингибирует пролиферацию клеток в клеточных линиях РП, и он снижает экспрессию генов, регулируемых AR и C-MYC. Таким образом, модуляция p300 должна подавлять резистентность к современным методам лечения и тем самым потенциально обеспечивать улучшенную и устойчивую эффективность, а также большую клиническую полезность.

Также сообщалось, что гистон-ацетилтрансферазы CBP/p300 участвуют в рецидивирующих хромосомных транслокациях, связанных с лейкемией, и они являются ключевыми регуляторами роста клеток. Таким образом, усилия по созданию ингибиторов CBP/p300 имеют клиническое значение (S. Picaud et al., "Generation of a Selective Small Molecule Inhibitor of the CBP/p300 Bromodomain for Leukemia Therapy", *Cancer Res.*, 2015, Vol. 75, pp. 5106-5119). Позднее сообщалось, что мощный и селективный ингибитор CBP модулирует экспрессию MYC, что соответствует противоопухолевой активности в модели острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), и это же соединение нарушает экспрессию FOXP3 и функцию Treg, что дополнительно позволяет предположить, что ингибирование бромодомена CBP является новым подходом с использованием низкомолекулярных соединений для иммунотерапии рака (F. A. Romero et al., *J. Med. Chem.*, 2017, 60, pp. 9162-9183).

Как и p300, белок, связывающий CREB (белок, связывающий элемент ответа на циклический АМФ), (CBP), представляет собой ацетилтрансферазу, которая действует как коактиватор транскрипции в клетках человека. CBP, а также p300, содержат один бромодомен (BRD) и домен лизин-ацетилтрансферазы (КАТ), которые участвуют в посттрансляционной модификации и рекрутировании гистонов и негистоновых белков. Существует высокое сходство последовательностей между CBP и p300 в консервативных функциональных доменах (см. Duncan A. Hay et. al, *JACS* 2014, 135, 9308-9319). Таким образом, модуляция функции CBP обеспечивает многообещающий путь к лечению некоторых видов рака. Соответственно, соединения, которые могут модулировать, например ингибировать, функцию p300 и/или CBP, представляют интерес для терапии рака.

Опухоли, которые несут мутации, приводящие к потере функции CBP, становятся зависимыми от p300, и они становятся уникально чувствительными к ингибированию p300 (см. Ogiwara et al., 2016 *Cancer Discovery*, 6; 430-445). И наоборот, опухоли с мутациями p300 уникально чувствительны к ингибированию CBP. Генетический анализ показывает, что до 15% как немелкоклеточных, так и мелкоклеточных опухолей легкого имеют мутации, приводящие к потере функции. Подобные мутации также

обнаруживаются в 25% случаев рака мочевого пузыря. Соответственно, соединения, которые могут модулировать, например ингибировать, функцию p300 и/или СВР, представляют интерес для терапии рака опухолей с такими молекулярными изменениями.

Кроме того, СВР/p300 регулируют экспрессию ключевых белков контрольных точек иммунного ответа опухоли, таких как CTLA4/PD-L1 (см. Casey et al., Science, 352; pp. 227-231, 2016), и они играют важную роль в дифференцировке и функции Т-регуляторных клеток, которые участвуют в уклонении опухолей от воздействия иммунитета. Соответственно, соединения, которые могут модулировать, например, ингибировать, функцию p300 и/или СВР, представляют интерес для терапии рака в комбинации со средствами, воздействующими на онкоиммунную систему.

Принимая во внимание вышеизложенное, следует признать, что существует потребность в соединениях, нацеленных на p300 и/или СВР. Ожидается, что такие соединения смогут лечить рак и/или предотвращать развитие лекарственной резистентности.

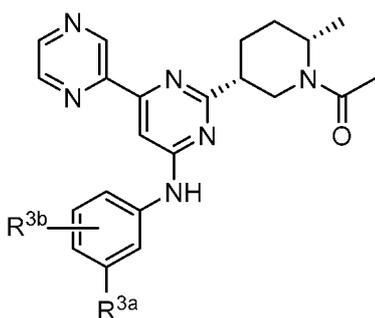
Краткое раскрытие настоящего изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление соединений, которые обладают активностью в отношении модуляции, например, к ингибированию, функций p300 и СВР и, соответственно, они обеспечивают терапевтический эффект при лечении рака и/или предотвращении резистентности. Другой целью настоящего изобретения является предоставление соединений, пригодных для использования в качестве лекарственного средства. Другой целью настоящего изобретения является предоставление соединений, которые подходят для применения при лечении рака, выбранного предпочтительно из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рак яичников, колоректальной опухоли, лейкоза ворсистых клеток, острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, рака печени, рака молочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, а также глиомы, и, в частности, рака, выбранного из множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака простаты и немелкоклеточного рака легкого. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление соединений, которые пригодны для применения для предотвращения резистентности к лекарственному средству у онкологических больных, в частности для предотвращения резистентности к ингибиторам EGFR или для предотвращения резистентности к ингибиторам KRAS. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление соединений, которые можно использовать в комбинации с лекарственными средствами, такими как ингибиторы

EGFR или ингибиторы KRAS, и предпочтительно предотвращать развитие резистентности к этим лекарственным средствам. Еще одной целью настоящего изобретения является предоставление соединений, которые подходят для применения при лечении фиброзных заболеваний или для улучшения состояния при фиброзных заболеваниях.

По меньшей мере некоторые из вышеуказанных целей могут быть достигнуты с помощью соединений формулы (I) или их солей, сольватов, сокристаллов, таутомеров или их смесей, как определено здесь, или с помощью фармацевтических композиций, содержащих их, путем их медицинского применения. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения формулы (I) или их соли, сольваты, сокристаллы, таутомеры или их смеси обладают активностью в отношении модуляции, в частности, к ингибированию функций p300 и СВР. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения проявляют селективность по сравнению с другими белками, содержащими бромодомены. В некоторых особенно предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения являются селективными по отношению к семейству белков ВЕТ. Соответственно, соединения формулы (I) или их соли, сольваты, сокристаллы, таутомеры или их смеси, как определено в настоящем документе, или фармацевтические композиции, содержащие их, подходят для применения в качестве лекарственного средства, в частности для лечения рака, либо отдельно, либо в комбинации с другим лекарственным средством, предпочтительно предотвращая резистентность к указанному лекарственному средству.

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



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси,

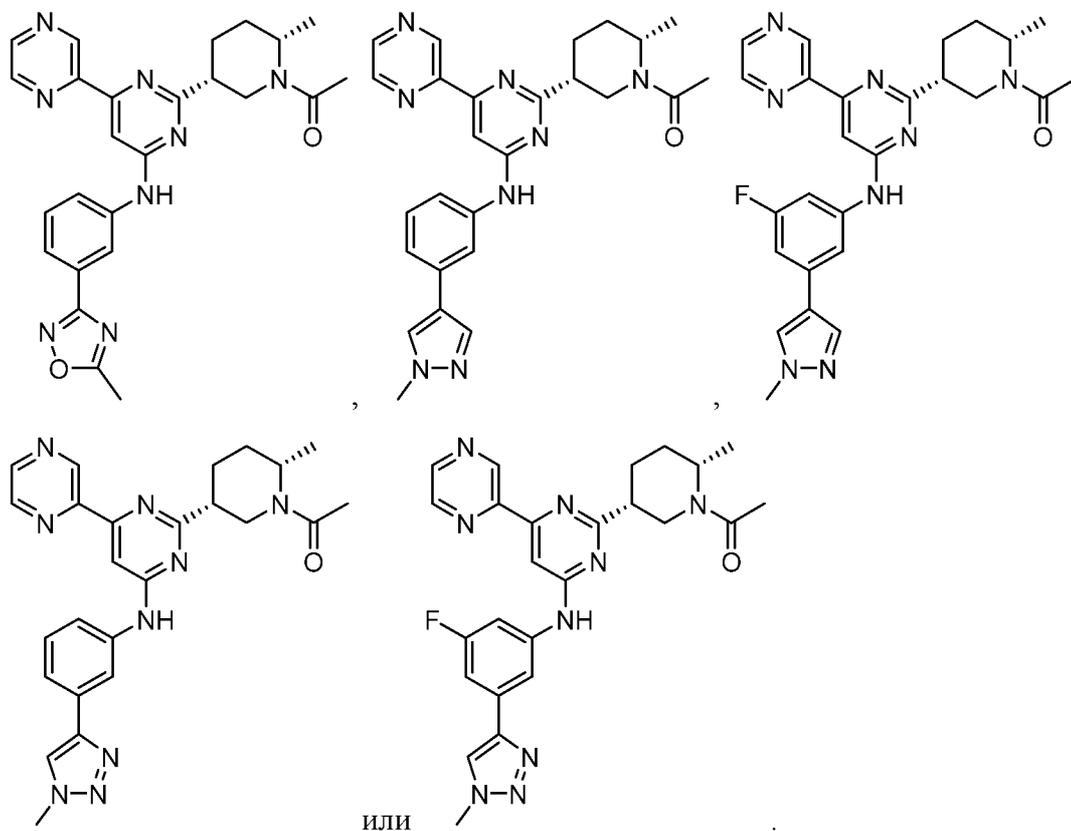
где

R^{3a} представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O и N, и где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является незамещенным или он замещен одним или несколькими

одинаковыми или разными заместителями, выбранными из C₁-C₃-алкила и 4-членного гетероциклического кольца, где гетероциклическое кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R^{3b} выбран из H, F, Cl и CH₃;

и где соединение не является каким-либо одним из следующих соединений:



Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения, связанные с соединением формулы (I), представлены ниже.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера или их смеси, как определено выше, и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. Кроме того, фармацевтическая композиция по настоящему аспекту необязательно содержит ингибитор KRAS. В родственном аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему (i) фармацевтическую композицию согласно настоящему аспекту и (ii) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор KRAS.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, как определено выше, или к фармацевтической композиции, как определено выше, для применения в медицине.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, как определено выше, или к фармацевтической композиции, как определено выше, для применения при лечении рака или для улучшения состояния при раке, где рак предпочтительно выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака яичников, колоректальной опухоли, лейкоза ворсистых клеток, острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, рака печени, рака молочной железы, рака пищевода, рак головы и шеи, а также глиомы, и, в частности, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака простаты и немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, таутомер или их смесь, как определено выше, или фармацевтическая композиция, как определено выше, применяется в комбинации со вторым терапевтическим средством, где указанное терапевтическое средство предпочтительно представляет собой противораковое средство.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, как определено выше, или к фармацевтической композиции, как определено выше, в комбинации с ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, как определено выше, или к фармацевтической композиции, как определено выше, в комбинации с ингибитором KRAS для применения при лечении пациента, страдающего раком, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, как определено выше, или к фармацевтической композиции, как определено выше, для применения при лечении или для улучшения состояния при фиброзном заболевании, причем фиброзное заболевание предпочтительно представляет собой идиопатический фиброз легкого (ИФЛ) или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют смысловые значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой принадлежит это изобретение. Описанные и раскрытые здесь варианты осуществления, предпочтительные варианты осуществления и наиболее предпочтительные варианты осуществления должны применяться ко всем аспектам и вариантам осуществления, предпочтительным вариантам осуществления и наиболее предпочтительным вариантам осуществления, независимо от того, упоминается ли это указание конкретно или повторение этого указания избегается ради краткости.

Термины, представленные здесь в единственном числе, относятся к одному или более чем одному (т.е., по меньшей мере одному) объекту. Термин «или», используемый в настоящем документе, следует понимать как означающий «и/или», если из контекста явно не следует иное.

Термин «предпочтительно» используется для описания признаков или вариантов осуществления, которые не являются необходимыми для настоящего изобретения, но которые могут привести к улучшению технических результатов.

Используемый здесь термин «приблизительно» предпочтительно относится к интервалу $\pm 10\%$ для указанного числового значения, более предпочтительно к интервалу $\pm 5\%$ для указанного числового значения и, в частности, к точному указанному числовому значению.

Термин «соединение(я) по изобретению» следует понимать как эквивалент термина «соединение(я) согласно настоящему изобретению», и он охватывает соединение(я) формулы (I) или его(их) соль(и), сольват(ы), сокристалл(ы) или таутомер(ы), или их смеси.

Термин «замещенный», используемый здесь, означает, что атом водорода, связанный с указанным атомом, заменен указанным заместителем, при условии, что замещение приводит к образованию стабильного или химически осуществимого соединения. Если не указано иное, замещенный атом может дополнительно иметь один или несколько заместителей, и каждый заместитель выбирается независимо.

Термин «замещаемый», когда он используется по отношению к обозначенному атому, означает, что к атому присоединен водород, который может быть заменен подходящим заместителем.

В связи с вышеуказанным термином «замещаемый», в частности, в отношении выражения «где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является незамещенным или он замещен одним или несколькими одинаковыми или разными

заместителями», следует понимать, что этот термин охватывает все возможные варианты, в которых, например, углерод и гетероатомы независимо являются незамещенными или замещенными, или в которых, например, только углерод или только гетероатомы независимо являются незамещенными или они замещены одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями.

Когда речь идет о конкретных атомах или фрагментах, замещенных «одним или несколькими» заместителями, то термин «один или несколько» подразумевает использование по меньшей мере одного заместителя, например от 1 до 10 заместителей, предпочтительно 1, 2, 3, 4, или 5 заместителей, более предпочтительно 1, 2 или 3 заместителя, наиболее предпочтительно 1 или 2 заместителя. Если термин «незамещенный» и «замещенный» явно не упоминается в отношении фрагмента, указанный фрагмент следует рассматривать как незамещенный.

Используемый здесь термин «алкил» относится к одновалентной насыщенной ациклической (т.е. нециклической) углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Соответственно, «алкильная» группа не содержит какой-либо двойной связи углерод-углерод или тройной связи углерод-углерод. «C₁-C₃-алкил» обозначает алкильную группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода. Примерами такой алкильной группы являются метил, этил, n-пропил и изопропил.

Используемый здесь термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольца, спирокольца и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), где указанная кольцевая группа содержит один или несколько (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют в кольце) и/или один или несколько атомов N (если присутствуют в кольце) необязательно могут быть окислены, где один или несколько кольцевых атомов углерода необязательно могут быть окислены (т.е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, где указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической.

Если не указано иное, «гетероциклил» предпочтительно относится к гетероарилу, гетероциклоалкилу или гетероциклоалкенилу. Предпочтительно гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо. Количество атомов углерода и гетероатомов в гетероциклическом кольце может быть определено путем указания количества членов кольца, т.е. количества атомов, образующих кольцо (также называемых

«кольцевыми атомами»). Например, 5-членное гетероциклическое кольцо содержит 5 кольцевых атомов, а 4-членное гетероциклическое кольцо содержит 4 кольцевых атома.

Используемый здесь термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо» относится к ароматической кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые кольца и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где по меньшей мере одно из этих конденсированных колец является ароматическим; или системы мостиковых колец, состоящие из двух или трех колец, где по меньшей мере одно из этих мостиковых колец является ароматическим), где указанная ароматическая кольцевая группа содержит один или несколько (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) необязательно могут быть окислены, и, кроме того, один или несколько кольцевых атомов углерода необязательно могут быть окислены (т.е. с образованием оксогруппы). Предпочтительно, когда гетероароматическое кольцо представляет собой моноциклическое кольцо. Количество атомов углерода и гетероатомов в гетероароматическом кольце может быть определено путем указания количества членов кольца, т.е. числа атомов, образующих кольцо (также называемых «кольцевыми атомами»). Например, 5-членное гетероароматическое кольцо содержит 5 кольцевых атомов. Примеры 5-членных гетероароматических колец включают пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, пиразолил, оксатиолил, изоксатиолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, фуразанил, оксадиазолил, тиадиазолил, диоксазолил, дитиазолил и тетразолил.

Специалисту в данной области техники понятно, что группы заместителей соединений формулы (I) могут быть присоединены к остатку соответствующего соединения через ряд различных положений соответствующей конкретной группы заместителей. Если не указано иное, то предпочтительные положения присоединения для различных конкретных групп заместителей являются такими, которые показаны в примерах.

Объем изобретения охватывает соли, в частности фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), которые могут быть образованы, например, протонированием атома, несущего неподеленную пару электронов, которая подвержена протонированию, например аминогруппы, с неорганической или органической кислотой или солью с кислотной группой (такой как группа карбоновой кислоты) с физиологически

приемлемым катионом. Типичные соли присоединения оснований включают, например: соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли цинка; соли аммония; соли алифатических аминов, такие как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, соли прокаина, соли меглюмина, соли этилендиамина или соли холина; соли аралкиламина, такие как соли N,N-дибензилэтилендиамина, соли бензатина, соли бенетамина; соли гетероциклических ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; четвертичные аммониевые соли, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как соли аргинина, соли лизина или соли гистидина. Особенно предпочтительно чтобы соединение формулы (I) находилось в форме натриевой соли. Примеры солей присоединения кислот включают, например: соли минеральных кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфатные соли (такие как, например, сульфатные или гидросульфатные соли), нитратные соли, фосфатные соли (такие как, например, фосфатные, гидрофосфатные или дигидрофосфатные соли), карбонатные соли, гидрокарбонатные соли, перхлоратные соли, боратные соли или тиоцианатные соли; соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, октаноат, циклопентанпропионат, деканоат, ундеканоат, олеат, стеарат, лактат, малеат, оксалат, фумарат, тартрат, малат, цитрат, сукцинат, адипат, глюконат, гликолат, никотинат, бензоат, салицилат, аскорбат, памоат (эмбонат), камфорат, глюкогептаноат или пивалат; сульфонатные соли, такие как метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эсилат), 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), бензолсульфонат (безилат), п-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат (напсилат), 3-фенилсульфонат или камфорсульфонатные соли; глицерофосфатные соли; и кислые соли аминокислот, такие как соли аспартата или глутамата. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают гидрохлоридную соль, гидробромидную соль, мезилатную соль, сульфатную соль, тартратную соль, фумаратную соль, ацетатную соль, цитратную соль и фосфатную соль. Особенно предпочтительная фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) представляет собой гидрохлорид. Соответственно, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I), включая любое из конкретных соединений формулы (I), описанных в настоящем документе, находилось в форме гидрохлоридной соли, гидробромидной соли, мезилатной соли, сульфатной соли, тартратной соли, фумаратной соли, ацетатной соли,

цитратной соли или фосфатной соли, и особенно предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) находилось в форме гидрохлоридной соли.

В отношении солей присоединения оснований соединений формулы (I) следует отметить, что атом азота (т.е. атом водорода, присоединенный к указанному атому азота), соединяющий фенильное кольцо основной структуры с остальной частью основной структуры, является кислым. Соответственно, возможно депротонирование, так что может быть образована соль присоединения основания, например, натриевая соль. Поэтому в предпочтительных вариантах осуществления изобретения предпочтительные соли соединений формулы (I) включают соли присоединения оснований, в частности натриевые соли.

В отношении солей присоединения кислот соединений формулы (I) следует отметить, что атомы азота основной структуры обычно недостаточно основные для образования солей присоединения кислот (кисотно-аддитивных солей). Однако, если, например, заместитель R^{3a} несет основной атом азота, как, например, в случае, когда R^{3a} представляет собой имидазольное кольцо, возможно протонирование, так что может образоваться кислотно-аддитивная соль, например, гидрохлоридная соль. Поэтому в некоторых вариантах осуществления изобретения предпочтительные соли соединений формулы (I) включают соли присоединения кислот, в частности гидрохлоридные соли.

«Сольват» относится к ассоциату или комплексу из одной или нескольких молекул растворителя и соединения формулы (I). Примеры растворителей, образующих сольваты, включают, помимо прочего, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (DMSO), этилацетат, уксусную кислоту, ацетонитрил и этаноламин. Термин «гидрат» относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода. Следует понимать, что такие сольваты соединений формулы (I) также включают сольваты фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I).

«Сокристалл» относится к кристаллической структуре, которая содержит по меньшей мере два различных соединения, которые являются твердыми в чистом виде в условиях окружающей среды. Сокристаллы состоят из нейтральных молекулярных частиц, так что после кристаллизации сокристаллы остаются нейтральными; кроме того, обычно и предпочтительно когда они представляют собой кристаллические гомогеннофазные материалы, в которых два или более соединений, образующих структуру сокристалла, присутствуют в определенном стехиометрическом соотношении (см. Wang Y., Chen A., 2013; Springuel GR, et al., 2012; и патент США № 6570036).

Соединения формулы (I) имеют определенную стереохимию. Настоящее изобретение охватывает таутомеры соединений формулы (I), например таутомеры иминамина.

Соединения формулы (I) могут быть аморфными или они могут существовать в одном или нескольких различных кристаллических состояниях (полиморфах), которые могут иметь разные макроскопические свойства, такие как стабильность, или проявлять разные биологические свойства, такие как активность. Настоящее изобретение относится к аморфным и кристаллическим формам соединений формулы (I), смесям различных кристаллических состояний соединений формулы (I), а также к их аморфным или кристаллическим солям.

Настоящее изобретение также охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены изотопом соответствующего атома. Например, изобретение охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов водорода (или, например, все атомы водорода) заменены атомами дейтерия (т.е. ^2H ; также обозначаемым как «D»). Соответственно изобретение также охватывает соединения формулы (I), обогащенные дейтерием. Природный водород представляет собой изотопную смесь, содержащую приблизительно 99,98 мол.% водорода-1 (^1H) и приблизительно 0,0156 мол.% дейтерия (^2H или D). Содержание дейтерия в одном или нескольких положениях водорода в соединениях формулы (I) можно увеличить, используя методы дейтерирования, известные в данной области техники. Например, соединение формулы (I), или реагенты или предшественники, используемые в синтезе соединения формулы (I), могут быть подвергнуты реакции обмена H/D с использованием, например, тяжелой воды (D_2O). Дополнительные подходящие методы дейтерирования описаны в: Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. Содержание дейтерия можно определить, например, с помощью масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии. Если специально не указано иное, предпочтительно, чтобы соединение формулы (I) не было обогащено дейтерием. Соответственно, присутствие встречающихся в природе атомов водорода или атомов водорода ^1H в соединениях формулы (I) является предпочтительным.

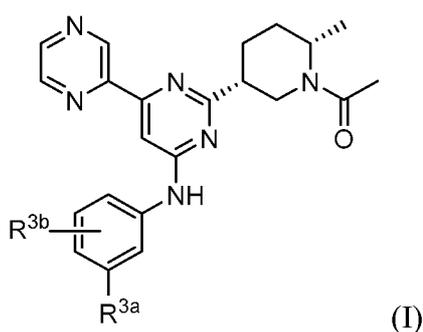
Настоящее изобретение также охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены изотопом соответствующего атома, испускающим позитроны, таким как, например, ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{120}I и/или ^{124}I . Такие соединения можно использовать в качестве индикаторов или визуализирующих зондов в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Таким образом, изобретение охватывает: (i)

соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов фтора (или, например, все атомы фтора) заменены атомами ^{18}F ; (ii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов углерода (или, например, все атомы углерода) заменены на атомы ^{11}C ; (iii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов азота (или, например, все атомы азота) заменены на атомы ^{13}N ; (iv) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов кислорода (или, например, все атомы кислорода) заменены на атомы ^{15}O ; (v) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены на атомы ^{76}Br ; (vi) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены на атомы ^{77}Br ; (vii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены на атомы ^{120}I ; и (viii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены на атомы ^{124}I . Однако в целом предпочтительно, чтобы ни один из атомов в соединениях формулы (I) не был заменен соответствующими изотопами.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент», используемый здесь, относится к соединениям, обычно содержащимся в фармацевтических композициях, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры подходящих эксципиентов приведены ниже. Обычно фармацевтически приемлемый эксципиент можно определить как фармацевтически неактивный.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения определены ниже.

Как указано выше, настоящее изобретение в одном аспекте относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси,

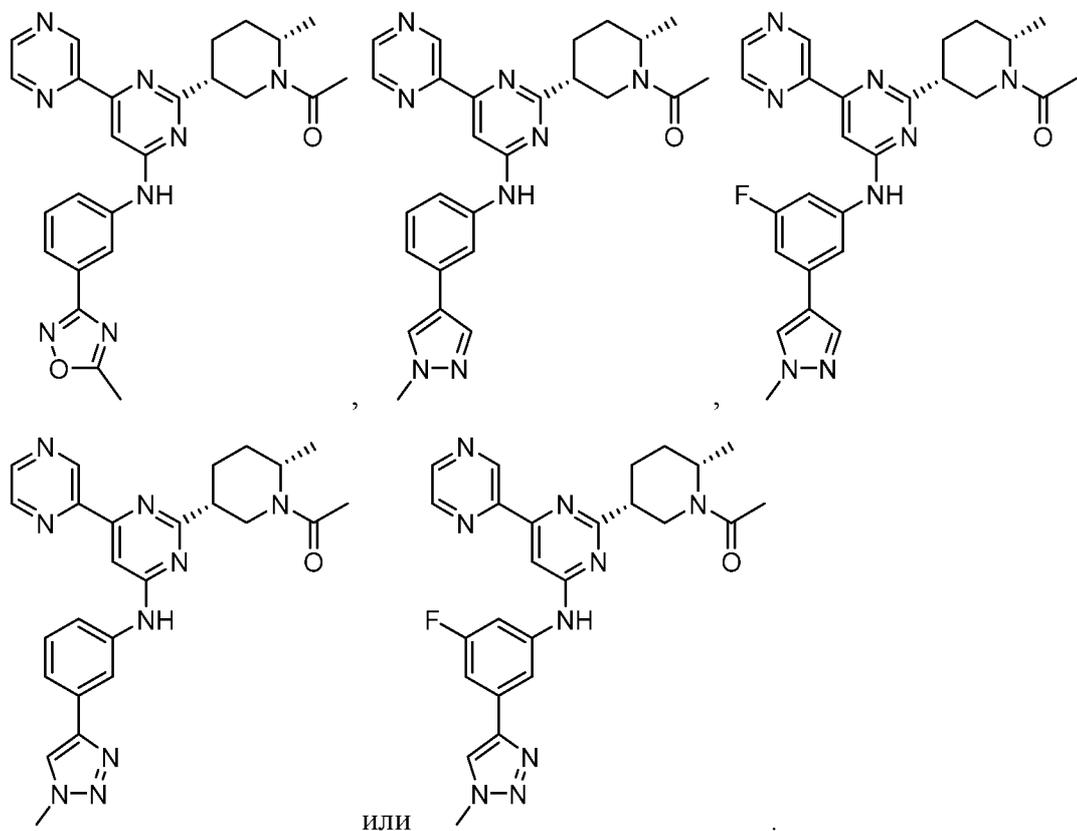
где

R^{3a} представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O и N, и где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является незамещенным или он замещен одним или несколькими

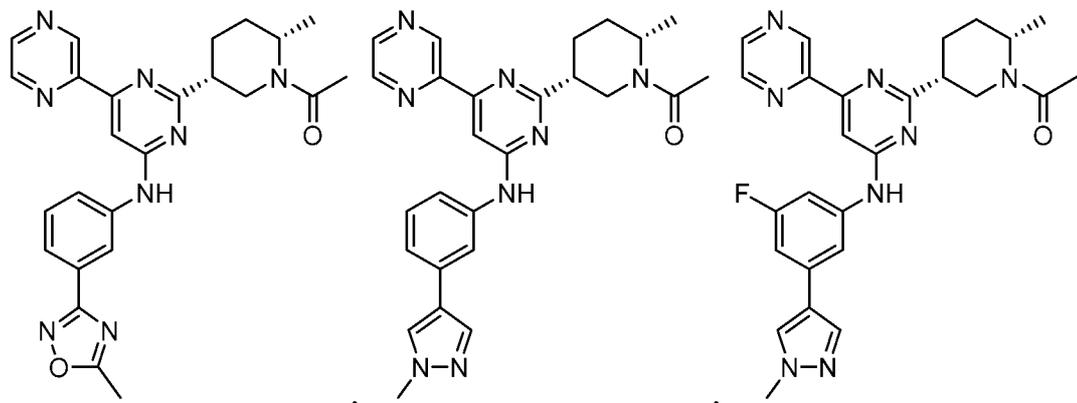
одинаковыми или разными заместителями, выбранными из C₁-C₃-алкила и 4-членного гетероциклического кольца, где гетероциклическое кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O, N или S;

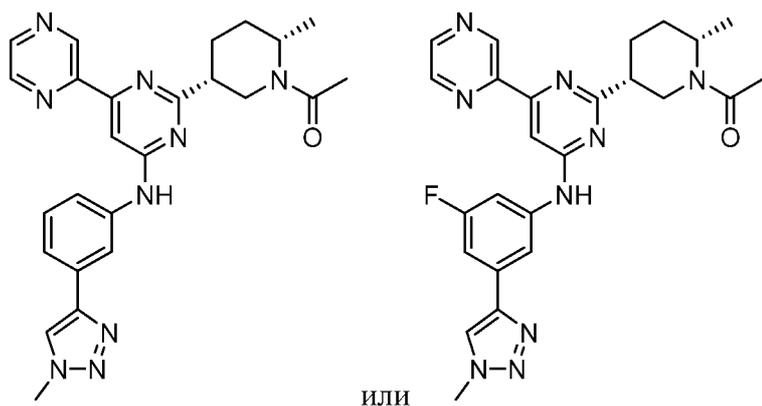
R^{3b} выбран из H, F, Cl и CH₃;

и где соединение не является каким-либо одним из следующих соединений:



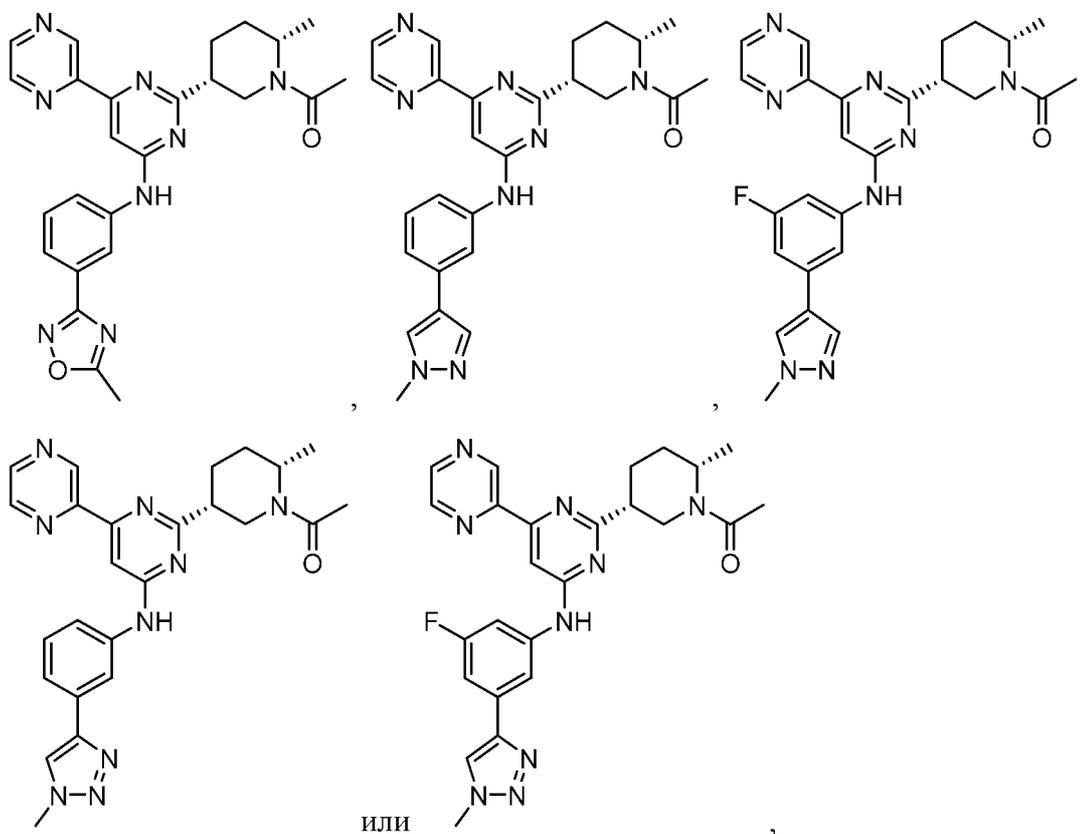
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение не является одним из следующих соединений:





или их солью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение не является одним из следующих соединений:



или их солью, сольватом, сокристаллом, таутомером или их смесью.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где

R^{3a} представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, где гетероарильное кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O и N, и где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является

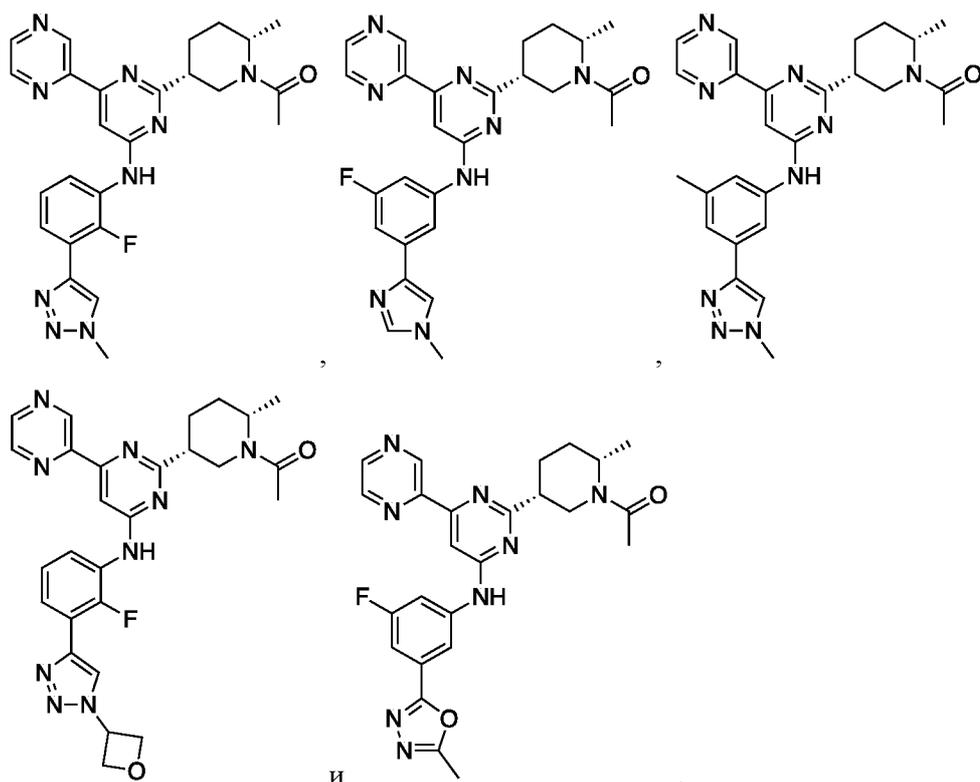
незамещенным или он замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из CH_3 и оксетанила.

В предпочтительном варианте осуществления R^{3a} выбран из группы, состоящей из имидазолила, триазиолила и оксадиазолила, где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является незамещенным или он замещен одним или несколькими, одинаковыми или разными заместителями, выбранными из CH_3 и оксетанила.

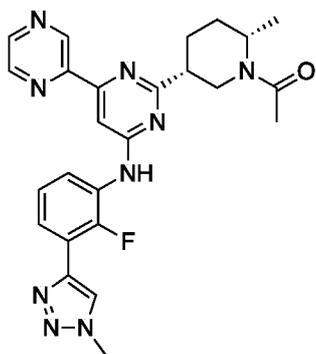
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где

R^{3b} выбран из H, F и CH_3 ;

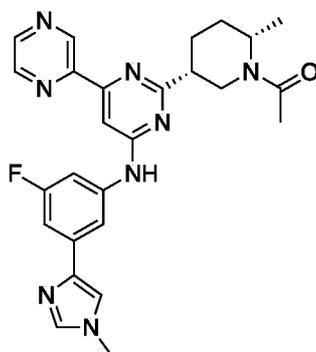
В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:



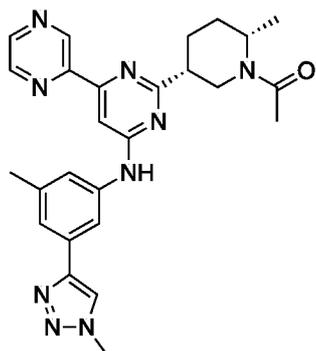
В одном особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение формулы (I) представляет собой:



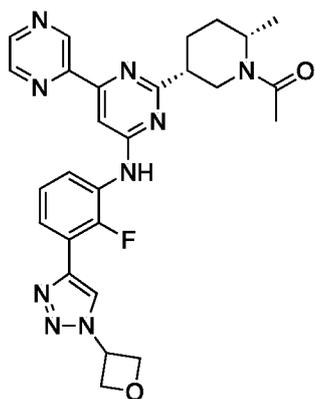
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение формулы (I) представляет собой:



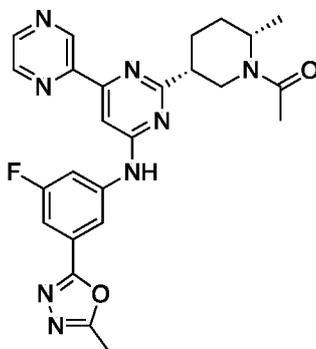
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение формулы (I) представляет собой:



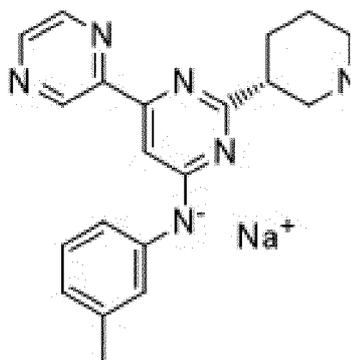
В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение формулы (I) представляет собой:



В другом особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру или их смеси, где соединение формулы (I) представляет собой:



В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) в форме натриевой соли, где натриевая соль соединения формулы (I) имеет следующую структуру:



Соединения настоящего изобретения предпочтительно ингибируют пролиферацию и/или выживаемость клеток множественной миеломы, измеряемую косвенно по метаболической активности клеток OPM2 с EC_{50} равной 1000 нМ или менее, предпочтительно 500 нМ или менее, более предпочтительно 100 нМ или менее, еще более предпочтительно 50 нМ или менее, особенно предпочтительно 10 нМ или менее. Это

вмешательство в пролиферацию OPM2 представляет собой установленный феномен, вызванный ингибированием бромодомена СВР/p300, что хорошо коррелирует с способностью соединения ингибировать бромодомен СВР/p300 (Raisner; Cell Reports, 2018, 24, pp. 1722-1729, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.041>; собственные данные).

Соединения настоящего изобретения предпочтительно связываются с бромодоменами p300 и СВР. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения по изобретению связываются с бромодоменом p300 и бромодоменом СВР, и они активны при EC₅₀ равной 1000 нМ или менее, предпочтительно 500 нМ или менее, более предпочтительно 100 нМ или менее, еще более предпочтительно 50 нМ или менее, особенно предпочтительно 10 нМ или менее.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и/или носителей.

Тип рака, который можно лечить с помощью соединений и композиций по изобретению, обычно выбран из следующих типов: немеланомный рак кожи, аденокарцинома пищевода, глиобластома, рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, рак пищевода, меланома, немелкоклеточный рак легкого, рак эндометрия, аденокарцинома шейки матки, плоскоклеточный рак пищевода, рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, герминогенная опухоль, мелкоклеточный рак легкого, рак яичников, саркома мягких тканей, гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальная аденокарцинома, плоскоклеточный рак шейки матки, холангиокарцинома, рак предстательной железы, уротелиальный рак верхних путей, диффузная глиома, колоректальный рак, ампулярная карцинома, аденокортикальная карцинома, рак головы и шеи, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, гепатобилиарный рак, глиома, неходжкинская лимфома, мезотелиома, рак слюнной железы, несветлоклеточная почечно-клеточная карцинома, разные нейроэпителиальные опухоли, феохромоцитомы, опухоль тимуса, множественная миелома, почечно-клеточная карцинома, рак кости, рак поджелудочной железы, лейкемия, опухоли периферической нервной системы, рак щитовидной железы, В-лимфобластный лейкоз, моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, лимфома, лейкоз ворсистых клеток, острый миелолейкоз, опухоль Вильмса, и, в частности, меланома и немелкоклеточный рак легкого. Вышеуказанные заболевания обычно характеризуются частотой мутаций, составляющей более 3% RTK (рецепторных тирозинкиназ, таких как EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, KIT, FGF1, FGFR1, IGF1, IGFR, VEGFA, VEGFB, KDR) и/или членом пути

MAPK (KRAS, HRAS, BRAF, RAF1, MAP3K1/2/3/4/5, MAP2K1/2/3/4/5, MAPK1/3/4/6/7/8/9/12/14, DAB, RASSF1, RAB25).

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения опухоль может представлять собой аденокарциному, астроцитому, базальноклеточную карциному, карциноид, кардиальную карциному, холангиокарциному, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, краниофарингиому, протоковую карциному *in situ*, эпендимому, внутриглазную меланому, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ или GIST), гестационную трофобластическую болезнь, глиому, гистиоцитоз, лейкемию (например такую как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), лейкоз ворсистых клеток, миелогенный лейкоз, миелолейкоз), лимфому (например такую как лимфома Беркитта [неходжкинская лимфома], кожная Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, грибовидный микоз, синдром Сезари, лимфома, связанная со СПИДом, фолликулярная лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома), меланому, карциному Меркеля, мезотелиому, миелому (например такую как множественная миелома), миелодиспластический синдром, папилломатоз, параганглиому, феохромоцитому, плевроролечную бластому, ретинобластому, саркому (например такую как саркома Юинга, саркома Капоши, остеосаркома, рабдомиосаркома, саркома матки, сосудистая саркома), опухоль Вильмса и/или рак коры надпочечников, ануса, аппендикса, желчных протоков, мочевого пузыря, костей, головного мозга, молочной железы, бронхов, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаз, фаллопиевых труб, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, половых клеток, головы и шеи, сердца, кишечника, почки (например такую как опухоль Вильмса), гортани, печени, легкого (например такую как немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого), рта, полости носа, полости рта, яичника, поджелудочной железы, прямой кишки, кожи, желудка, яичек, горла, щитовидной железы, полового члена, глотки, брюшины, гипофиза, простаты, прямой кишки, слюнной железы, мочеочника, уретры, матки, влагалища, вульвы, или опухоль может представлять собой невриному слухового нерва, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый Т-клеточный лейкоз, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, бронхогенную карциному, рак шейки матки, хондросаркому, хордому, хориокарциному, хронический лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический миелогенный

лейкоз, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, цистадную энкарциному, диффузную В-крупноклеточную лимфому, диспролиферативные изменения, эмбриональный рак, рак эндометрия, эндотелиосаркому, эпендимому, эпителиальную карциному, эритролейкемию, рак пищевода, рак молочной железы с положительным результатом на эстрогеновые рецепторы, эссенциальную тромбоцитемию, опухоль Юинга, фибросаркому, фолликулярную лимфому, герминогенный рак яичка, глиому, глиобластому, глиосаркому, болезнь тяжелых цепей, рак головы и шеи, гемангиобластому, гепатому, гепатоцеллюлярный рак, гормононечувствительный рак простаты, лейомиосаркому, лейкемию, липосаркому, рак легкого, лимфогиоэндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфобластный лейкоз, лимфому, лимфоидные злокачественные новообразования Т-клеточного или В-клеточного происхождения, медуллярную карциному, медуллобластому, меланому, менингиому, мезотелиому, множественную миелому, миелогенный лейкоз, миелому, миксосаркому, нейробластому, срединную карциному с NUT-перегруппировкой (СК-N), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), олигодендроглиому, рак полости рта, остеогенную саркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папиллярную аденокарциному, папиллярную карциному, пинелому, истинную полицитемию, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, саркому, рак сальных желез, семиному, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, солидные опухоли (карциномы и саркомы), мелкоклеточный рак легкого, рак желудка, плоскоклеточный рак, мовиому, рак потовых желез, рак щитовидной железы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоли яичек, рак матки или опухоль Вильмса.

Опухоль также может представлять собой опухоль, которая зависит от передачи сигналов андрогенного рецептора (AR) или которая сверхэкспрессирует с-Мус, или опухоль при раковом заболевании, где происходит активация функции СВР и/или р300. Раковые заболевания, которые можно лечить, включают те, при которых экспрессируется AR или которые иным образом связаны с AR, которые содержат мутации, ведущие к потере функции в СВР или р300, и те, при которых активируются СВР и/или р300. Раковые заболевания, которые можно лечить, включают, помимо прочего, рак простаты, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак легкого, лимфому и лейкемию. Рак простаты может представлять собой, например, кастрационно-резистентный рак простаты (КРРП). Рак легкого может представлять собой, например, немелкоклеточный рак легкого или мелкоклеточный рак легкого.

В частности, настоящее изобретение относится к соединению по изобретению или к фармацевтической композиции по изобретению для применения при лечении рака или

для улучшения состояния при раке, где рак предпочтительно выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака яичников, колоректальной опухоли, лейкоза ворсистых клеток, острого миелолейкоза, множественной миеломы, рака печени, рака молочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, а также глиомы, и, в частности, множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака простаты и немелкоклеточного рака легкого.

Настоящее изобретение также относится к соединению по изобретению или к фармацевтической композиции по изобретению для применения, как указано выше, где соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению применяются в комбинации со вторым терапевтическим средством, и где указанное терапевтическое средство предпочтительно представляет собой противораковое средство.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака или улучшения состояния при раке, где рак предпочтительно выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака яичников, колоректальной опухоли, лейкоза ворсистых клеток, острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, рака печени, рака молочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, а также глиомы, в частности множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака простаты и немелкоклеточного рака легкого, где способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака или улучшения состояния при раке путем предотвращения или задержки развития лекарственной резистентности, где способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения рака или улучшения состояния при раке.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения рака или улучшения состояния при раке путем предотвращения или задержки развития лекарственной резистентности.

Варианты осуществления настоящего изобретения, относящиеся к немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ)

Настоящее изобретение в одном аспекте также относится к соединению по изобретению или к фармацевтической композиции по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего НМРЛ, где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR. Этот аспект также может быть представлен как комбинация соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению и ингибитора EGFR для применения при лечении пациента, страдающего НМРЛ, где НМРЛ характеризуется мутационным профилем EGFR, который представлен в одном или нескольких указаниях на этикетке ингибитора EGFR, используемого в комбинации, или где НМРЛ характеризуется профилем мутации EGFR, на который нацелен ингибитор EGFR, используемый в комбинации, по результатам клинических исследований.

В предпочтительном варианте этого аспекта осуществления настоящего изобретения онкогенное изменение в EGFR приводит к сверхактивации EGFR. Онкогенные изменения в EGFR могут даже привести к конститутивно активному EGFR (в том смысле, что ферментативная активность EGFR, а именно протеинкиназная активность, является конститутивно активной).

В следующем предпочтительном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения онкогенное изменение в EGFR вызвано: делецией и/или вставкой в экзоне 18, или в экзоне 19, или в экзоне 20 гена EGFR; дупликацией киназного домена в гене EGFR; амплификацией гена EGFR; по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене в EGFR, выбранной из группы, состоящей из L858R, G719S, G719A, G719C, V765A, T783A, S768I, S768V, L861Q, E709X, L819Q, A750P и их комбинаций; и комбинацией любого из вышеперечисленного. Может быть предпочтительным, чтобы онкогенное изменение было вызвано делецией экзона 19 гена EGFR; вставкой в экзон 20 гена EGFR; по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене в EGFR, выбранной из группы, состоящей из L858R, G719S, G719A, G719C, V765A, T783A, S768I, S768V, L861Q, E709X, L819Q, A750P и их комбинаций; и комбинацией любого из вышеперечисленного. Также может быть предпочтительным, чтобы онкогенное изменение было вызвано делецией экзона 19 гена EGFR; по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене L858R в EGFR; и их комбинацией. Делеция и вставка в экзоне 18 гена EGFR представляет собой, в частности, делецию, приводящую к делеции E709-T710 в EGFR, и вставке D в этом положении в EGFR. Делеция в экзоне 19

гена EGFR представляет собой, в частности, делецию, приводящую к делеции E746-A750 или L747-E749 в EGFR. Делеция и вставка в экзоне 19 EGFR представляет собой, в частности, делецию, приводящую к делеции L747-A750 в EGFR, и вставке Р в этом положении в EGFR, или делецию, приводящую к делеции L747-T751 в EGFR, и вставке S в этом положении в EGFR. Вставка в экзон 20 гена EGFR представляет собой, в частности, вставку, приводящую к вставке аминокислоты (в смысле любой аминокислоты или X) в положение в EGFR между двумя аминокислотами, выбранными из группы, состоящей из D761-E762, A763-Y764, Y764-V765, A767-S768, S768-V769, V769-D770, D770-N771, N771-P772, P772-H773, H773-V774, V774-C775, V765-M766 и их комбинаций. Наиболее предпочтительно, чтобы онкогенное изменение было вызвано делецией экзона 19 гена EGFR (в частности, делецией, приводящей к делеции E746-A750 или L747-E749 в EGFR); по меньшей мере одной мутации оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене L858R или A750P в EGFR; и их комбинации. Также может быть наиболее предпочтительно, чтобы онкогенное изменение было вызвано делецией экзона 19 гена EGFR или по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене L858R в EGFR. Когда здесь делается ссылка на «X» как на аминокислоту, то «X» обозначает любую аминокислоту (но, конечно, аминокислоту, отличающуюся от аминокислоты дикого типа в соответствующем положении, если применимо, например, как для E709X).

В варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения НМРЛ дополнительно не характеризуется изменением резистентности EGFR. Соответственно, соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в рамках настоящего изобретения будет использоваться в качестве лечения первой линии, и ингибитор EGFR в этой комбинации может представлять собой любой вводимый (или показанный при лечении) ингибитор EGFR для лечения НМРЛ, характеризующегося онкогенными изменениями в EGFR.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR. Изменение резистентности EGFR может, в частности, быть вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене в EGFR, выбранной из группы, состоящей из T790M, C797X (главным образом C797S), L792X, G796X, L718Q, L718V, G724S, D761Y, V834L, T854A и их комбинаций. Может быть предпочтительно, чтобы изменение резистентности EGFR было вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене в EGFR, выбранной из

группы, состоящей из T790M, C797X (в основном C797S), L718Q, L718V, T854A и их комбинаций. Наиболее предпочтительно, чтобы изменение резистентности EGFR было вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене T790M в EGFR. Когда здесь делается ссылка на «X» как на аминокислоту, то «X» обозначает любую аминокислоту (но, конечно, аминокислоту, отличающуюся от аминокислоты дикого типа в соответствующем положении, если применимо, например, как для C797X).

Когда НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR, то пациента ранее лечили (первоначально) ингибитором EGFR, который первоначально был эффективен, а затем стал неэффективным из-за развития резистентности, в частности, из-за развития изменения резистентности EGFR. Важно понимать, что в комбинации для применения по настоящему изобретению ингибитор EGFR в таком сценарии представляет собой не первоначальный ингибитор EGFR, введенный ранее, а второй или третий ингибитор EGFR, который изначально терапевтически эффективен, несмотря на по меньшей мере одно изменение резистентности при его введении отдельно. Ссылка на «начальную терапевтическую эффективность», используется здесь потому, что как правило развивается дальнейшая резистентность к этому второму или третьему ингибитору EGFR, что в конечном итоге делает этот второй или третий ингибитор EGFR также неэффективным. В таком случае комбинацию для применения по изобретению можно использовать в качестве лечения второй или третьей линии. Например, гефитиниб мог назначаться (отдельно в качестве лечения первой линии) ранее пациенту, страдающему от НМРЛ с онкогенными изменениями, где лечение гефитинибом со временем становилось неэффективным (обычно через период от приблизительно 10 до приблизительно 12 месяцев) и с обнаружением (например, посредством биопсии и соответствующего теста для выявления мутаций в EGFR) того, что изменение резистентности EGFR с T790M развилось в опухоли во время лечения гефитинибом. В такой ситуации гефитиниб не будет использоваться в комбинации для применения по настоящему изобретению, а в частности, будет использоваться осимертиниб, эффективность которого была признана (и показана) при лечении пациентов с НМРЛ с положительной мутацией T790M в EGFR, у которых заболевание прогрессировало во время или после терапии, воздействующей на EGFR, ингибиторами тирозинкиназы (ИТК).

Принимая во внимание вышеизложенное, настоящее изобретение в одном из вариантов осуществления относится к соединению по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего НМРЛ, где НМРЛ характеризуется

онкогенным изменением в EGFR, при условии, что если НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR из-за предыдущего введения ингибитора EGFR, то ингибитор EGFR в комбинации не является ранее вводимым ингибитором EGFR, а, в частности, он представляет собой ингибитор EGFR, который является терапевтически эффективным, несмотря на изменение резистентности EGFR (а именно, изменение резистентности EGFR, которое сделало ранее вводимый ингибитор EGFR терапевтически неэффективным). Настоящее изобретение также относится к соединению по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с этим аспектом изобретения при условии, что если НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR из-за предыдущего введения ингибитора EGFR, то ингибитор EGFR в комбинации не является ранее вводимым ингибитором EGFR, а представляет собой ингибитор EGFR, который терапевтически эффективен в течение первых циклов лечения, если вводится отдельно, несмотря на изменение резистентности, или при условии, что если НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR из-за предыдущего введения ингибитора EGFR, то ингибитор EGFR в комбинации не является ранее вводимым ингибитором EGFR, а представляет собой ингибитор EGFR, который показан для лечения НМРЛ, дополнительно характеризующимся изменением резистентности в EGFR.

В отношении примеров рассмотрения двух конкретных ингибиторов EGFR (а именно для «X» и «ингибитора EGFR в комбинации»), следует понимать, что приведенный выше абзац относится к варианту осуществления настоящего изобретения, касающегося соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего НМРЛ, где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR, при условии, что если НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR из-за предыдущего введения EGFR ингибитора X, то ингибитор EGFR в комбинации не является ингибитором EGFR, обозначенным как X. Следует отметить, что ингибитор EGFR в комбинации является терапевтически эффективным, несмотря на изменение резистентности EGFR (а именно изменение резистентности, которое сделало ранее вводимый ингибитор EGFR, обозначенный как X, терапевтически неэффективным).

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения ингибитор EGFR представляет собой низкомолекулярный ингибитор или антитело. Таким образом, в таком варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор EGFR не является ингибитором на основе нуклеиновой кислоты, таким как, например, кшРНК или

РНКи, направленные на EGFR. В еще одном варианте первого аспекта настоящего изобретения ингибитор EGFR представляет собой низкомолекулярный ингибитор. В дополнительном варианте первого аспекта настоящего изобретения ингибитор EGFR ингибирует тирозинкиназную активность EGFR.

Ингибитор EGFR может быть выбран из группы, состоящей из ABBV-321, абивертиниба, афатиниба, AFM24, алфлутиниба (AST2818), альмонертиниба (HS-10296), апатиниба, ASK120067, авитиниба (AC0010), AZD3759, BBT-176, BTDX-1535, BLU-451, BLU-701, BLU-945, бригаиниба, СК-101 (RX-518), CLN-081 (TAS6417), CM93, D 0316, D 0317, D 0318, дакомитиниба, DZD9008, EMB-01, эрлотиниба, FCN-411, гефитиниба, икотиниба, кейнатиниба, лапатиниба, лазертиниба, MCLA-129, MRG003, мобоцертиниба, назартиниба, нератиниба, олафертиниба, осимертиниба, позиотиниба, пиротиниба, резивертиниба, SH-1028 (оритиниб), сутетиниба, TAS2 940, TAS6417, вандетаниба, варлитиниба, XZP-5809, амивантамаба, CDP1, цетуксимаба, GC1118, HLX07, JMT101, M1231, нецитумумаба, нимотузумаба, матузумаба, панитумумаба, SCT200, SI-B001, SYN004, Z650, залутумумаба, ZN-e4, ZZ06, и их комбинации. Альтернативно, ингибитор EGFR может быть выбран из группы, состоящей из ABBV-321, абивертиниба, афатиниба, алфлутиниба, альмонертиниба, апатиниба, AZD3759, бригаиниба, D 0316, D 0317, D 0318, дакомитиниба, DZD9008, эрлотиниба, FCN-411, гефитиниба, икотиниба, лапатиниба, лазертиниба, мобоцертиниба, назартиниба, нератиниба, олафертиниба, осимертиниба, позиотиниба, пиротиниба, резивертиниба, TAS6417, вандетаниба, варлитиниба, XZP-5809, амивантамаба, CDP1, цетуксимаба, GC1118, HLX07, JMT1 01, M1231, нецитумумаба, нимотузумаба, матузумаба, панитумумаба, SCT200, SI-B001, SYN004, залутумумаба и их комбинации. В предпочтительном варианте ингибитор EGFR выбран из группы, состоящей из абивертиниба, афатиниба, алфлутиниба, альмонертиниба, апатиниба, AZD3759, бригаиниба, D 0316, D 0317, D 0318, дакомитиниба, DZD9008, эрлотиниба, FCN-411, гефитиниба, икотиниба, лапатиниба, лазертиниба, мобоцертиниба, назартиниба, нератиниба, олафертиниба, осимертиниба, позиотиниба, пиротиниба, резивертиниба, TAS6417, вандетаниба, варлитиниба, XZP-5809 и их комбинации. В более предпочтительном варианте ингибитор EGFR представляет собой гефитиниб или осимертиниб. Наиболее предпочтительно, чтобы ингибитор EGFR представлял собой осимертиниб.

В предпочтительном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединение по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению вводят пациенту в комбинации с ингибитором EGFR в течение каждого цикла лечения.

В еще одном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения ингибитор EGFR вводят в качестве единственного активного агента во время первого цикла лечения, с последующим дополнительным введением соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению во время последующего цикла лечения, когда изменение резистентности EGFR еще не развилось в ответ на введение только ингибитора EGFR в течение первого цикла лечения (т.е. до введения комбинации по изобретению). Как отмечено выше, развитие изменения резистентности можно оценить, например, с помощью биопсии и соответствующего теста для выявления мутаций EGFR.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения предусматривается, что (i) соединение по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению и (ii) ингибитор EGFR вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм или в виде одной дозированной лекарственной формы. Если (i) и (ii) вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм, то введение в течение каждого цикла лечения может осуществляться одновременно или последовательно. Это включает вариант, когда сначала вводят соединение по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению, а затем вводят ингибитор EGFR.

В еще одном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения лечение приводит к увеличению продолжительности терапевтического эффекта действия ингибитора EGFR по сравнению с продолжительностью терапевтического эффекта действия ингибитора EGFR при введении его в качестве единственного активного агента. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения лечение приводит к повышенной терапевтической эффективности ингибитора EGFR по сравнению с терапевтической эффективностью действия ингибитора EGFR при введении его в качестве единственного активного агента. В другом варианте осуществления настоящего изобретения лечение приводит к предотвращению резистентности к ингибитору EGFR.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединение по изобретению вводят в суточной дозе, составляющей от приблизительно 1 до приблизительно 3000 мг, предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг, более предпочтительно от приблизительно 15 мг до приблизительно 1000 мг. Может быть предпочтительным введение соединения по изобретению в суточной дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 2000 мг,

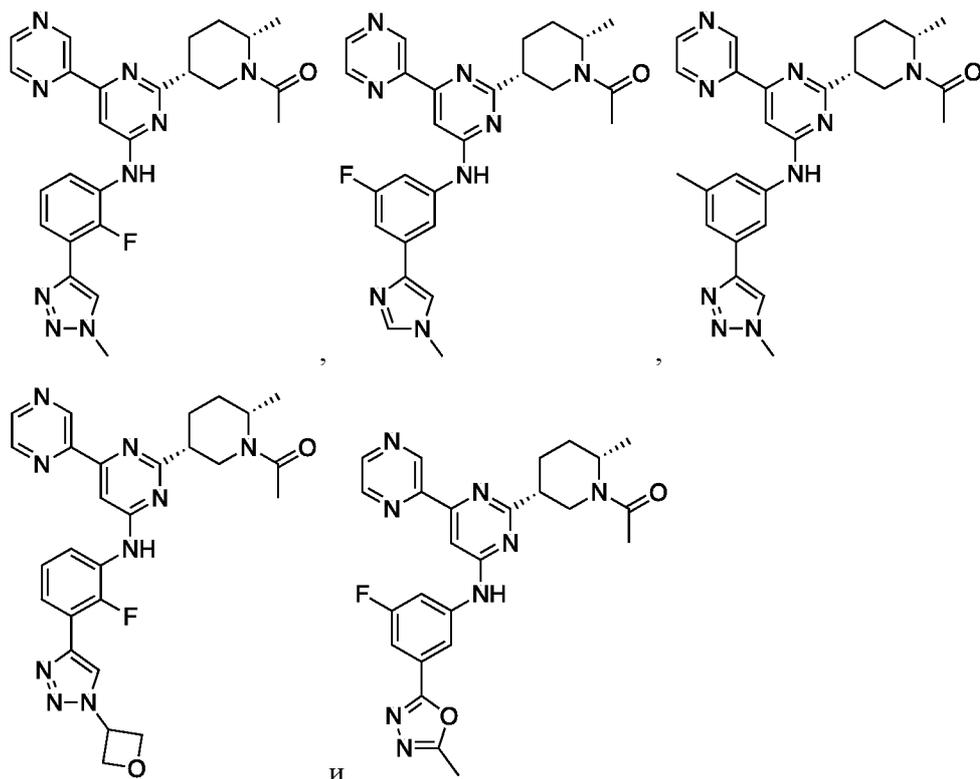
приблизительно 2500 мг или приблизительно 3000 мг. Введение может осуществляться с перерывами, т.е. не каждый день, но в день введения можно вводить вышеуказанную суточную дозу.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения ингибитор EGFR вводят в суточной дозе, которая находится в диапазоне типичной суточной дозы (в частности, суточной дозы, указанной для ингибитора EGFR на этикетке упаковки, если она имеется), когда ингибитор EGFR вводят в качестве единственного активного агента. Типичная суточная доза (или суточная доза, указанная на этикетке, если она имеется) зависит от конкретного ингибитора EGFR, который будет использоваться. Таким образом, для применения по настоящему изобретению гефитиниб в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 50 мг до приблизительно 300 мг, предпочтительно от приблизительно 100 мг до приблизительно 250 мг и наиболее предпочтительно от приблизительно 150 мг до приблизительно 250 мг. 250 мг. Для применения по настоящему изобретению осимертиниб в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 5 мг до приблизительно 1500 мг, предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 100 мг и наиболее предпочтительно от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг. Для применения по настоящему изобретению эрлотиниб в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 10 мг до приблизительно 300 мг, предпочтительно от приблизительно 25 мг до приблизительно 200 мг и наиболее предпочтительно от приблизительно 100 мг до приблизительно 150 мг. Для применения по настоящему изобретению афатиниб в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг, предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг и наиболее предпочтительно от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг. Для применения по настоящему изобретению дакомитиниб в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 5 мг до приблизительно 100 мг, предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг и наиболее предпочтительно от приблизительно 15 мг до приблизительно 50 мг.

В другом варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения ингибитор EGFR вводят в суточной дозе, которая ниже, чем вышеуказанная типичная суточная доза, если ингибитор EGFR вводят в качестве единственного активного агента. Другими словами, если ингибитор EGFR вводят не в качестве единственного активного агента, а в комбинации с соединением по изобретению или фармацевтической композицией по изобретению, ингибитор EGFR можно вводить в меньшем количестве,

чем количество, используемое в случае, когда ингибитор EGFR используют в качестве единственного активного агента. В приведенных выше примерах это означает, например, что суммарное количество, составляющее суточную дозу, будет находиться на нижних границах указанных диапазонов доз или даже ниже этих диапазонов.

В еще одном варианте осуществления этого аспекта настоящее изобретение направлено на (i) соединение по изобретению в комбинации с (ii) ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего немелкоклеточным раком легкого ((НМРЛ), где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR, где соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:



В этом варианте осуществления настоящего изобретения может быть предпочтительным, чтобы ингибитором EGFR был осимертиниб и чтобы онкогенное изменение было вызвано делецией экзона 19 гена EGFR (в частности, делецией, приводящей к делеции E746-A750 или L747-E749 в EGFR); по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене L858R или A750P в EGFR; и их комбинацией. По меньшей мере одна мутация оснований в гене EGFR, приводящая к аминокислотной замене T790M в EGFR, соответствующей изменению резистентности EGFR, может присутствовать или не присутствовать в варианте осуществления изобретения, где ингибитором EGFR является осимертиниб.

В родственном аспекте осуществления настоящего изобретения направлено на способ лечения НМРЛ у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества (i) соединения по

изобретению и эффективного количества (ii) ингибитора EGFR, где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR.

В другом родственном аспекте осуществления настоящего изобретение направлено на способ увеличения продолжительности терапевтического эффекта действия ингибитора EGFR у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества (i) соединения настоящего изобретения и эффективного количества (ii) ингибитора EGFR, где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR. Другими словами, продолжительность терапевтического эффекта действия ингибитора EGFR (при введении его в комбинации) увеличивается по сравнению с продолжительностью терапевтического эффекта действия ингибитора EGFR при введении его в качестве единственного активного агента при лечении НМРЛ.

В другом родственном аспекте осуществления настоящего изобретение направлено на способ повышения терапевтической эффективности ингибитора EGFR у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества (i) соединения настоящего изобретения и эффективного количества (ii) ингибитора EGFR, где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR. Другими словами, терапевтическая эффективность действия ингибитора EGFR (при введении его в комбинации) увеличивается по сравнению с терапевтической эффективностью действия ингибитора EGFR при введении его в качестве единственного активного агента при лечении НМРЛ.

В другом родственном аспекте осуществления настоящего изобретение направлено на способ блокирования пролиферации клеток НМРЛ, где указанный способ предусматривает введение в клетку эффективного количества (i) соединения по изобретению и эффективного количества (ii) ингибитора EGFR, где клетка НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR.

В другом родственном аспекте осуществления настоящего изобретение направлено на способ замедления пролиферации клеток НМРЛ, где указанный способ предусматривает введение в клетку эффективного количества (i) соединения по изобретению и эффективного количества (ii) ингибитора EGFR, где клетка НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR.

В вышеуказанных связанных аспектах осуществления настоящего изобретения в равной степени применимы варианты осуществления, изложенные выше для первоначального аспекта этого осуществления настоящего изобретения.

Термин «EGFR», используемый в настоящем документе, относится к «рецептору эпидермального фактора роста». EGFR представляет собой трансмембранный белок, который активируется путем связывания его специфических лигандов, включая эпидермальный фактор роста. При активации лигандами факторов роста EGFR претерпевает переход из неактивной мономерной формы в активную гомодимерную форму. Помимо образования гомодимеров после связывания лиганда, EGFR может соединяться с другим членом семейства рецепторов ErbB, таким как ErbB2/Her2/neu, образуя активированный гетеродимер. Димеризация EGFR стимулирует его внутреннюю внутриклеточную протеинтирозинкиназную активность. В результате происходит аутофосфорилирование нескольких остатков тирозина в С-концевом домене EGFR, что вызывает нисходящую активацию и передачу сигналов со стороны нескольких других белков, которые связываются с фосфорилированными тирозинами через свои собственные фосфотирозин-связывающие домены SH2. Эти нижестоящие сигнальные белки инициируют несколько каскадов сигнальной трансдукции, главным образом пути MAPK, Akt и JNK, что приводит к синтезу ДНК и пролиферации клеток. Мутации, которые приводят к сверхактивации EGFR, связаны с рядом видов рака, включая рак легкого, и могут, среди прочего, приводить к постоянной активации EGFR, что в свою очередь приводит к неконтролируемому делению клеток.

Термин «ингибитор EGFR», используемый в настоящем документе, относится к молекулам, способным действовать на EGFR таким образом, что ингибируется внутриклеточная передача сигналов, которая в конечном итоге приводит к пролиферации клеток. Термин «ингибированный» в этом контексте означает, что предпочтительно больше не происходит передачи сигналов в нисходящем направлении. Однако, когда данная нисходящая передача сигналов (принимаемая за 100%) значительно снижается, например, до уровня, составляющего приблизительно 70%, приблизительно 60%, приблизительно 50%, приблизительно 40%, приблизительно 30%, предпочтительно приблизительно 20%, более предпочтительно приблизительно 10% или наиболее предпочтительно приблизительно 5% или менее, то такое снижение нисходящей передачи сигнала по-прежнему охватывается термином «ингибирование внутриклеточной нисходящей передачи сигнала». Что касается медицинского применения соединения, ингибирующего последующую передачу сигнала, то для достижения достаточного терапевтического эффекта полного ингибирования передачи сигнала может не потребоваться. Таким образом, необходимо понимать, что термин «ингибирование», используемый здесь в этом контексте, также относится к уменьшению нисходящей передачи сигналов, достаточного для достижения желаемого эффекта. Ингибитор EGFR

может связываться, и таким образом блокировать внеклеточный лигандсвязывающий домен EGFR. Таким ингибитором EGFR обычно является антитело, в частности моноклональное антитело, выбранное из группы, состоящей из амивантамаба, CDP1, цетуксимаба, GC1118, HLX07, JMT101, M1231, некитумумаба, нимотузумаба, матузумаба, панитумумаба, SCT200, SI-B001, SYN004, залутузумаба и их комбинаций. Ингибитор EGFR также может связываться с цитоплазматической стороной рецептора и тем самым ингибировать активность тирозинкиназы EGFR. Такой ингибитор EGFR обычно представляет собой низкомолекулярное соединение, выбранное, в частности, из группы, состоящей из абивертиниба, афатиниба, алфлутиниба, альмонертиниба, апатиниба, AZD3759, бригаиниба, D 0316, D 0317, D 0318, дакомитиниба, DZD9008, эрлотиниба, FCN-411, gefитиниба, икотиниба, лапатиниба, лазертиниба, мобоцертиниба, назартиниба, нератиниба, олафертиниба, осимертиниба, позиотиниба, пиротиниба, резивертиниба, TAS6417, вандетаниба, варлитиниба, XZP-5809 и их комбинаций.

Термин, что «НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR» в контексте настоящего документа означает, что опухоли НМРЛ имеют мутированный вариант EGFR, причем этот мутированный вариант EGFR участвует в развитии НМРЛ. Другими словами, мутированный вариант EGFR можно рассматривать как связанную форму или форму, вызывающую развитие НМРЛ, необязательно среди других факторов. Мутантный вариант EGFR присутствует в опухолях НМРЛ из-за изменения в гене EGFR, причем такое изменение представляет собой, в частности, делецию гена EGFR, вставку в ген EGFR, делецию и вставку в ген EGFR, дупликацию гена EGFR, амплификацию гена EGFR и/или по меньшей мере одну мутацию оснований в гене EGFR, приводящую к аминокислотной замене в EGFR. Соответствующие конкретные изменения изложены выше. Нередко встречаются комбинации таких изменений в гене EGFR. «Онкогенное изменение в EGFR» не является «изменением резистентности EGFR», как оно определено ниже.

Термин «изменение резистентности EGFR», используемый в настоящем документе, означает, что при лечении ингибитором EGFR опухоли НМРЛ приобрели (в дополнение к онкогенным изменениям) дополнительное изменение в EGFR, причем это дополнительное изменение в EGFR приводит к НМРЛ, который устойчив к лечению указанным ингибитором EGFR (т.е. к ингибитору EGFR, который использовался для лечения, и к которому НМРЛ был изначально чувствителен). Резистентность опосредована изменением гена EGFR, которое, в частности, может представлять собой по меньшей мере одну мутацию оснований в гене EGFR, приводящую к аминокислотной замене в EGFR. Таким образом, в отличие от «онкогенного изменения в EGFR», как оно определено выше,

«изменение резистентности EGFR» не рассматривается как связанное с развитием НМРЛ или причиной начального развития НМРЛ. Скорее, «изменение резистентности» обеспечивает дополнительное преимущество для роста НМРЛ, а именно, из-за того, что это придает резистентность НМРЛ к лечению специфическим ингибитором EGFR, который был введен ранее (и который был эффективен при лечении НМРЛ до того, как изменение резистентности развилось в опухоли в ответ на это лечение). Значимым «изменением резистентности EGFR» является аминокислотная замена T790M в EGFR, которую также называют мутацией «привратника». «Изменение резистентности EGFR» не является «онкогенным изменением в EGFR», как определено выше. Однако оба типа изменений, конечно, могут присутствовать в EGFR в опухоли НМРЛ, и они часто выявляются у пациентов. При этом соответствующие клеточные линии используются в качестве модельных систем (например, клеточная линия NCI-H1975).

Термин «сверхактивация» EGFR, используемый здесь, означает, что EGFR более активен по сравнению с диким типом, в частности, он более активен в отношении последующей активации и передачи сигналов, что приводит, таким образом, к росту раковых клеток.

Термин «цикл лечения», используемый здесь, означает, что лекарственное средство вводят в течение периода времени после первоначальной оценки состояния пациента, где состояние пациента затем обычно оценивается повторно перед началом следующего цикла лечения.

Пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения, относящиеся к вышеуказанному аспекту, приведены ниже.

Вариант осуществления 1: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), при котором НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR.

Вариант осуществления 2: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, где онкогенное изменение в EGFR приводит к сверхактивации EGFR.

Вариант осуществления 3: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где онкогенное изменение вызвано делецией и/или вставкой в экзон 18, или в экзон 19, или в экзон 20 гена EGFR; дупликацией киназного домена в гене EGFR; амплификацией гена EGFR; по меньшей

мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящая к аминокислотной замене в EGFR, выбранной из группы, состоящей из L858R, G719S, G719A, G719C, V765A, T783A, S768I, S768V, L861Q, E709X, L819Q, A750P и их комбинаций, где X означает любую аминокислоту; и комбинациями любого из вышеперечисленного.

Вариант осуществления 4: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где онкогенное изменение вызвано делецией в экзоне 19 гена EGFR, предпочтительно делецией, приводящей к делеции E746-A750 или L747-E749 в EGFR; по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене L858R или A750P в EGFR; и их комбинациями.

Вариант осуществления 5: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, при условии, что если НМРЛ дополнительно характеризуется изменением резистентности EGFR вследствие предыдущего введения ингибитора EGFR, то ингибитор EGFR в комбинации не является ранее введенным ингибитором EGFR.

Вариант осуществления 6: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с вариантом осуществления 5, где изменение резистентности EGFR вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене в EGFR, выбранной из группы, состоящей из T790M, C797X, L792X, G796X, L718Q, L718V, G724S, D761Y, V834L, T854A и их комбинаций, где X означает любую аминокислоту.

Вариант осуществления 7: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с вариантом осуществления 5 или 6, где изменение резистентности EGFR вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене EGFR, приводящей к аминокислотной замене T790M в EGFR.

Вариант осуществления 8: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, где ингибитор EGFR выбран из группы, состоящей из ABBV-321, абивертиниба, афатиниба, AFM24, алфлутиниба (AST2818), альмонертиниба (HS-10296), апатиниба, ASK120067, авитиниба (AC0010), AZD3759, BBT-176, BTDX-1535, BLU-451, BLU-701, BLU-945, бригаиниба, СК-101 (RX-

518), CLN-081 (TAS6417), CM93, D 0316, D 0317, D 0318, дакомитиниба, DZD9008, EMB-01, эрлотиниба, FCN-411, гефитиниба, икотиниба, кейнатиниба, лапатиниба, лазертиниба, MCLA-129, MRG003, мобоцертиниба, назартиниба, нератиниба, олафертиниба, осимертиниба, позиотиниба, пиротиниба, резивертиниба, SH-1028 (оритиниб), сутетиниба, TAS2940, TAS6417, вандетаниба, варлитиниба, XZP-5809, амивантамаба, CDP1, цетуксимаба, GC1118, HLX07, JMT101, M1231, нецитумумаба, нимотузумаба, матузумаба, панитумумаба, SCT200, SI-B001, SYN004, Z650, залутумумаба, ZN-e4, ZZ06 и их комбинаций.

Вариант осуществления 9: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где ингибитор EGFR выбран из группы, состоящей из ABBV. -321, абивертиниба, афатиниба, алфлутиниба, альмонертиниба, апатиниба, AZD3759, бригаиниба, D 0316, D 0317, D 0318, дакомитиниба, DZD9008, эрлотиниба, FCN-411, гефитиниба, икотиниба, лапатиниба, лазертиниба, мобоцертиниба, назартиниба, нератиниба, олафертиниба, осимертиниба, позиотиниба, пиротиниба, резивертиниба, TAS6417, вандетаниба, варлитиниба, XZP-5809, амивантамаба, CDP1, цетуксимаба, GC1118, HLX07, JMT101, M1231, нецитумумаба, нимотузумаба, матузумаба, панитумумаба, SCT200, SI-B001, SYN004, залутумумаба и их комбинаций.

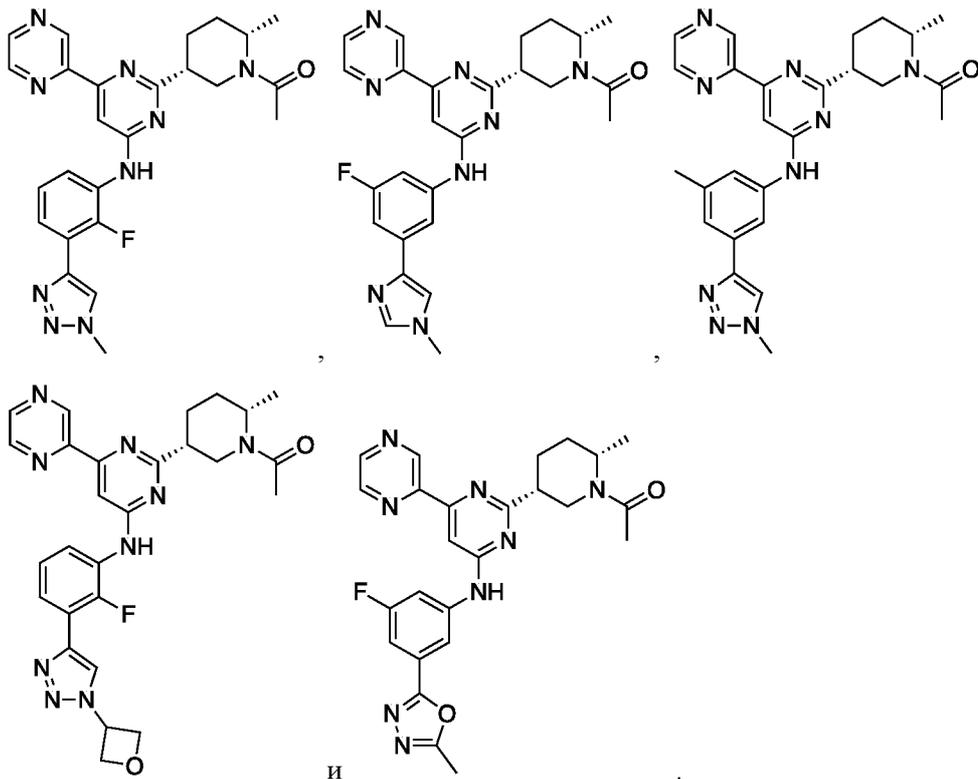
Вариант осуществления 10: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9, где комбинацию вводят пациенту в течение каждого цикла лечения.

Вариант осуществления 11: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10, где (i) соединение по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению и (ii) ингибитор EGFR вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм или в виде одной дозированной лекарственной формы.

Вариант осуществления 12: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения согласно варианту осуществления 11, где введение в течение каждого цикла лечения осуществляют одновременно или последовательно, если (i) и (ii) вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм.

Вариант осуществления 13: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12, где лечение приводит к увеличению продолжительности терапевтического эффекта действия по сравнению с продолжительностью терапевтического эффекта действия ингибитора EGFR при введении его в качестве единственного активного агента, или где лечение приводит к повышенной терапевтической эффективности по сравнению с терапевтической эффективностью действия ингибитора EGFR при введении его в качестве единственного активного агента, или где лечение приводит к предотвращению развития резистентности к ингибитору EGFR.

Вариант осуществления 14: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором EGFR для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-13, где соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:



Варианты осуществления настоящего изобретения, относящиеся к комбинации с ингибитором KRAS

Настоящее изобретение в одном аспекте осуществления также относится к соединению по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения при лечении пациента, страдающего раком, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS. Этот аспект также

может быть представлен как комбинация соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению и ингибитора KRAS для применения при лечении пациента, страдающего раком, где рак характеризуется мутационным профилем KRAS, который представлен в одном или нескольких указаниях на этикетке ингибитора KRAS, используемого в комбинации (например, KRAS G12C), или где рак характеризуется мутационным профилем KRAS, на который нацелен ингибитор KRAS (например, KRAS G12C), используемый в комбинации, по результатам клинических исследований.

В предпочтительном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения онкогенное изменение в KRAS приводит к сверхактивации передачи сигналов KRAS. Онкогенные изменения в KRAS могут даже привести к конститутивно активной передаче сигналов KRAS (в том смысле, что сигнальная активность GTP-связанного KRAS является конститутивно активной).

В следующем предпочтительном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения онкогенное изменение в KRAS вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене KRAS, приводящей к аминокислотной замене в KRAS, выбранной из группы, состоящей из G12C, G12V, G12D, G13D, Q61H, Q61L, Q61R, K117N и их комбинаций. Может быть предпочтительным, чтобы онкогенное изменение было вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене KRAS, приводящей к аминокислотной замене в KRAS, выбранном из группы, состоящей из G12C, G12V и G12D. Наиболее предпочтительно, чтобы онкогенное изменение в KRAS было вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене KRAS, приводящей к аминокислотной замене G12C в KRAS.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, колоректального рака и рака поджелудочной железы. Рак легкого предпочтительно представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), и он может представлять собой местно-распространенный или метастатический НМРЛ, наиболее предпочтительно местно-распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией G12C в KRAS (что в соответствии с терминологией, используемой в настоящем документе, может быть альтернативно определено как лечение пациента, страдающего НМРЛ, необязательно местно-распространенным или метастатическим НМРЛ, где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением G12C в KRAS).

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения ингибитор KRAS представляет собой низкомолекулярный ингибитор. Таким образом, в

этом варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор KRAS не является ингибитором на основе нуклеиновой кислоты, таким как, например, кшРНК или РНКи, направленные на KRAS. В дополнительном варианте осуществления первого аспекта настоящего изобретения ингибитор KRAS нацелен на KRAS G12C, т.е. нацелен на лечение рака, который характеризуется онкогенным изменением G12C в KRAS. Такой ингибитор может, в частности, представлять собой ковалентный ингибитор, который воздействует на цистеин в положении 12, присутствующий в KRAS G12C, посредством ковалентных взаимодействий. Ингибитор KRAS может быть выбран из группы, состоящей из RSC-1255, GFH925, JAB-21822, YL-15293, JDQ443, LY3537982, D-1553, GH35, SDGR5, GH52, ERAS-9, AMG510, MRTX849, JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1701963, BI 1823911, BAY-293, GDC-6036, MRTX1133, ингибитора RAS(ON) и их комбинаций. Альтернативно, ингибитор KRAS может быть выбран из группы, состоящей из AMG510, MRTX849, JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1701963, BI 1823911, BAY-293, GDC-6036, MRTX1133, ингибитора RAS(ON) (где ингибитор RAS(ON) предпочтительно представляет собой RMC-6291 или RMC-6236) и их комбинаций. В более предпочтительном варианте ингибитором KRAS является AMG510 или MRTX849. Наиболее предпочтительно, чтобы ингибитор KRAS представлял собой AMG510.

В предпочтительном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения комбинацию вводят пациенту в течение каждого цикла лечения.

В другом варианте этого аспекта настоящего изобретения соединение по изобретению и ингибитор KRAS вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм или в виде одной дозированной лекарственной формы. Если соединение по изобретению и ингибитор KRAS вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм, то введение в течение каждого цикла лечения может осуществляться одновременно или последовательно. Это включает вариант, когда сначала вводят соединение по изобретению, а затем вводят ингибитор KRAS.

В еще одном варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения лечение приводит к увеличению продолжительности терапевтического эффекта действия ингибитора KRAS по сравнению с продолжительностью терапевтического эффекта действия ингибитора KRAS при его введении в качестве единственного активного агента. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения лечение приводит к повышенной терапевтической эффективности действия ингибитора KRAS по сравнению с терапевтической эффективностью действия ингибитора KRAS при его введении в качестве единственного активного агента. В другом варианте лечение приводит к предотвращению резистентности к ингибитору KRAS.

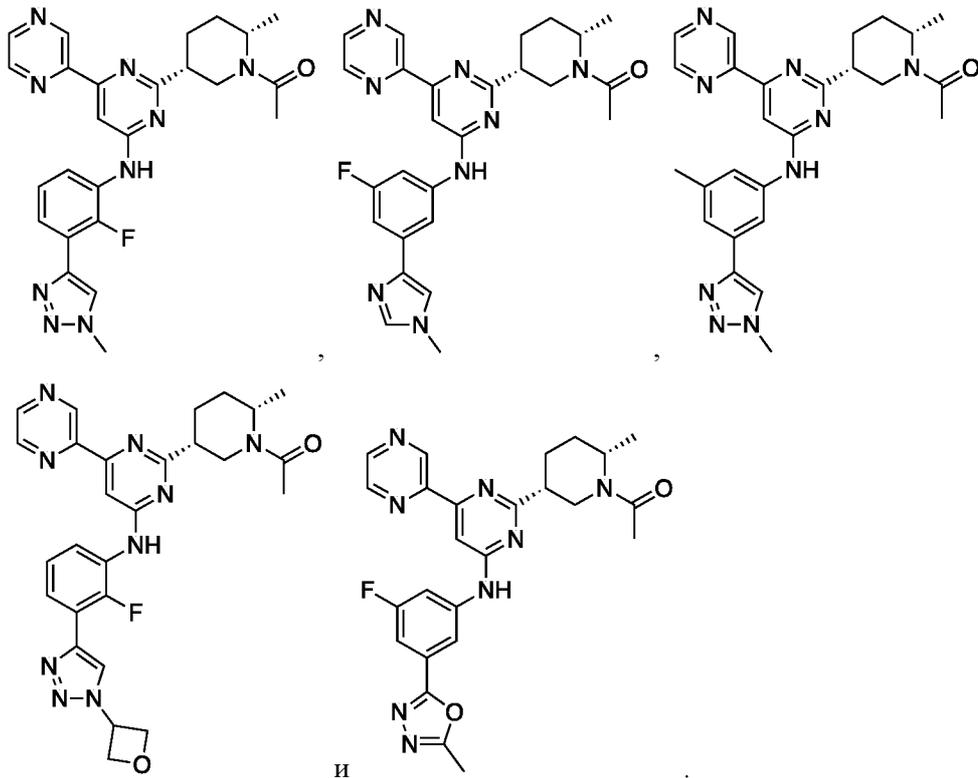
В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединение по изобретению вводят в суточной дозе, составляющей от приблизительно 1 мг до приблизительно 3000 мг, предпочтительно от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг, более предпочтительно от приблизительно 15 мг до приблизительно 1000 мг. Может быть предпочтительно вводить соединение по изобретению в суточной дозе, составляющей приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 2500 мг или приблизительно 3000 мг. Введение может осуществляться с перерывами, т.е. не каждый день, но в день введения можно вводить вышеуказанную суточную дозу.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения ингибитор KRAS вводят в суточной дозе, которая находится в диапазоне типичной суточной дозы (в частности, суточной дозы, указанной для ингибитора KRAS на этикетке упаковки, если она имеется), когда ингибитор KRAS вводят в качестве единственного активного агента. Типичная суточная доза (или суточная доза, указанная на этикетке, если она имеется) зависит от конкретного ингибитора KRAS, который будет использоваться. Обычно ингибитор KRAS вводят в суточной дозе, составляющей от приблизительно 10 мг до приблизительно 2000 мг. Таким образом, для применения по настоящему изобретению AMG510 в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 240 мг до приблизительно 1200 мг, от приблизительно 480 мг до приблизительно 1200 мг или от приблизительно 600 мг до приблизительно 1200 мг, предпочтительно от приблизительно 720 мг до приблизительно 1200 мг, более предпочтительно от приблизительно 840 мг до приблизительно 960 мг или приблизительно 960 мг. Для применения по настоящему изобретению MRTX849 в комбинации можно например вводить в суточной дозе, составляющей от приблизительно 200 мг до приблизительно 1400 мг или от приблизительно 400 мг до приблизительно 1300 мг, предпочтительно от приблизительно 600 мг до приблизительно 1200 мг, наиболее предпочтительно приблизительно 1200 мг.

В другом варианте осуществления этого аспекта настоящего изобретения ингибитор KRAS вводят в суточной дозе, которая ниже, чем вышеуказанное типичная суточная доза, если ингибитор KRAS вводят в качестве единственного активного агента. Другими словами, если ингибитор KRAS вводят не в качестве единственного активного агента, а в комбинации для применения согласно настоящему изобретению, то ингибитор KRAS можно вводить в меньшем количестве, чем количество, используемое при введении

ингибитора KRAS в качестве единственного активного агента. В приведенных выше примерах это означает, например, что суммарное количество, составляющее суточную дозу, будет находиться на нижних границах указанных диапазонов доз или даже ниже этих диапазонов.

В еще одном варианте осуществления этого аспекта настоящее изобретение направлено на (i) соединение по изобретению в комбинации с (ii) ингибитором KRAS для применения при лечении пациента, страдающего раком, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS, где соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:



В родственном аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества (i) соединения по изобретению и эффективного количества (ii) ингибитора KRAS, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS.

В другом родственном аспекте настоящее изобретение направлено на способ увеличения продолжительности терапевтического эффекта действия ингибитора KRAS у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества (i) соединения настоящего изобретения и эффективного количества (ii) ингибитора KRAS, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS. Другими словами, продолжительность терапевтического эффекта действия ингибитора KRAS (при его введении в комбинации) увеличивается по

сравнению с продолжительностью терапевтического эффекта действия ингибитора KRAS при его введении в качестве единственного активного агента при лечении рака.

В другом родственном аспекте настоящее изобретение направлено на способ повышения терапевтической эффективности ингибитора KRAS у пациента, нуждающегося в этом, где указанный способ предусматривает введение пациенту эффективного количества (i) соединения настоящего изобретения и эффективного количества (ii) ингибитора KRAS, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS. Другими словами, терапевтическая эффективность действия ингибитора KRAS (при его введении в комбинации) увеличивается по сравнению с терапевтической эффективностью действия ингибитора KRAS при его введении в качестве единственного активного агента при лечении рака.

В другом родственном аспекте настоящее изобретение направлено на способ блокирования пролиферации раковой клетки, где указанный способ предусматривает введение в клетку эффективного количества (i) соединения по изобретению и эффективного количества (ii) ингибитора KRAS, где раковая клетка характеризуется онкогенным изменением в KRAS.

В другом родственном аспекте настоящее изобретение направлено на способ замедления пролиферации раковой клетки, где указанный способ предусматривает введение в клетку эффективного количества (i) соединения по изобретению и эффективного количества (ii) ингибитора KRAS, где раковая клетка характеризуется онкогенным изменением в KRAS.

В вышеуказанных связанных аспектах осуществления настоящего изобретения в равной степени применимы варианты осуществления, изложенные выше для первоначального этого аспекта осуществления настоящего изобретения.

Термин «KRAS», используемый в настоящем документе, относится к белку «саркомы крысы Кирстена». KRAS представляет собой GTP-азу, которая является важным медиатором внутриклеточных сигнальных путей, участвующих в росте и выживании опухолевых клеток. В нормальных клетках KRAS функционирует как молекулярный переключатель, чередуя неактивные состояния, связанные с GTP (гуанозинтрифосфатом), и активные состояния, связанные с GTP. Переходу между этими состояниями способствуют факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), которые загружают GTP и активируют KRAS, а также гидролиз GTP, который катализируется белками, активирующими GTP-азу (GAP), для инактивации KRAS. Связывание GTP с KRAS способствует связыванию эффекторов, запускающих пути передачи сигнала, включая RAF-МЕК-ERK (MAPK). Соматические активирующие мутации KRAS являются

отличительной чертой рака, и они предотвращают ассоциацию GAP, тем самым стабилизируя связывание эффекторов и усиливая передачу сигналов KRAS. Пациенты с опухолями, несущими мутантный KRAS, имеют значительно худшие результаты лечения и худший прогноз.

Термин «ингибитор KRAS», используемый в настоящем документе, относится к молекулам, способным действовать на KRAS таким образом, что ингибируется внутриклеточная передача сигналов, приводящая в конечном итоге к пролиферации клеток. Термин «ингибированный» в этом контексте означает, что предпочтительно больше не происходит передачи сигналов в нисходящем направлении. Однако когда данная нисходящая передача сигналов (принимаемая за 100%) значительно снижается, например, до уровня, составляющего приблизительно 70%, приблизительно 60%, приблизительно 50%, приблизительно 40%, приблизительно 30%, предпочтительно приблизительно 20%, более предпочтительно приблизительно 10% или наиболее предпочтительно приблизительно 5% или менее, то такое снижение нисходящей передачи сигнала по-прежнему охватывается термином «ингибирование внутриклеточной нисходящей передачи сигнала». Что касается медицинского применения соединения, ингибирующего последующую передачу сигнала, то для достижения достаточного терапевтического эффекта полного ингибирования передачи сигнала может не потребоваться. Таким образом, необходимо понимать, что термин «ингибирование», используемый здесь в этом контексте, также относится к уменьшению нисходящей передачи сигналов, достаточного для достижения желаемого эффекта. Ингибитор KRAS может ковалентно связываться с KRAS, в частности с цистеином в положении 12 в KRAS G12C. Если ингибитор KRAS нацелен на этот цистеин и/или связывается с ним, то ингибитор обычно называют «ингибитором KRAS G12C», и примерами таких ингибиторов являются AMG510 (CAS № 2296729-00-3), MRTX849 (CAS № 2326521-71-3), JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1823911, GDC-6036 и RMC-6291. Совсем недавно первый агент, модулирующий KRAS G12C, получил одобрение FDA, а именно таблетки LUMAKRAS (соторасиб, соответствующий AMG510 от Amgen) для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией KRAS G12C. Ожидается, что вскоре появится еще один агент, модулирующий KRAS G12C, а именно, адаграсиб (соответствующий MRTX849 от Mirati Therapeutics). «Ингибитор KRAS G12D» представляет собой ингибитор, специфичный для KRAS G12D и т.д. Примером ингибитора KRAS G12D является MRTX1133. Альтернативно, ингибитор KRAS может блокировать взаимодействие KRAS с другими белками, и, в частности, блокировать взаимодействие KRAS-SOS1. Такими ингибиторами KRAS-SOS1 являются,

например, BI 1701963 и BAY-293 (CAS № 2244904-70-7). Существуют также так называемые ингибиторы RAS(ON), которые связываются с мутированным GTP-связанным KRAS (например, G12C GTP-связанный KRAS, или G12V GTP-связанный KRAS, или G12D GTP-связанный KRAS, или G13D GTP-связанный KRAS, или Q61H GTP-связанный KRAS, или Q61L GTP-связанный KRAS, или Q61R GTP-связанный KRAS), и они предотвращают вовлечение RAF путем блокирования эффекторной поверхности соответствующего KRAS, поскольку они образуют трехкомпонентный комплекс между ингибитором RAS(ON) (синтетическим лигандом), KRAS и циклофилином А (дополнительную информацию от Revolution Medicines см., например, в WO 2021/091956). RMC-6291 представляет собой ингибитор RAS^{G12C}(ON) от компании Revolution Medicines, который воздействует на KRAS^{G12C} посредством вышеуказанного механизма. RMC-6236 представляет собой ингибитор RAS(ON) от компании Revolution Medicines, который воздействует на множественные мутации RAS, включая мутации KRAS, определенные с помощью вышеуказанного механизма.

Указание, что «рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS», используемое в настоящем документе, означает, что опухоль имеет мутированный вариант KRAS, причем этот мутированный вариант KRAS участвует в развитии рака. Другими словами, мутированный вариант KRAS можно рассматривать как связанную форму или форму, вызывающую развитие рака, необязательно среди других факторов. Мутантный вариант KRAS присутствует в опухоли вследствие изменения гена KRAS, причем такое изменение представляет собой, в частности, по меньшей мере одну мутацию оснований в гене KRAS, приводящую к аминокислотной замене в KRAS. Соответствующие конкретные изменения описаны выше, причем значимым изменением является, в частности, изменение G12C в KRAS. Как отмечалось выше, мутации KRAS присутствуют приблизительно в 25% случаев рака, где онкогенные варианты имеют разные показатели распространенности при разных видах рака (см. Box 1 of Mullard, Nature reviews DRUG DISCOVERY, Vol. 18, December 2019:887-891).

Термин «сверхактивация» KRAS, используемый здесь, означает, что KRAS более активен по сравнению с диким типом, и, в частности, он более активен в отношении последующей активации и передачи сигналов, что приводит к росту раковых клеток.

Пронумерованные варианты осуществления настоящего изобретения, относящиеся к вышеуказанному аспекту, приведены ниже.

Вариант осуществления 1: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения при

лечении пациента, страдающего раком, где рак характеризуется онкогенным изменением в KRAS.

Вариант осуществления 2: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с вариантом осуществления 1, где онкогенное изменение в KRAS приводит к сверхактивации передачи сигналов KRAS.

Вариант осуществления 3: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где онкогенное изменение вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене KRAS, приводящей к аминокислотной замене в KRAS, выбранной из группы, состоящей из G12C, G12V, G12D, G13D, Q61H, Q61L, Q61R, K117N и их комбинаций.

Вариант осуществления 4: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где ингибитор KRAS выбран из группы, состоящей из RSC-1255, GFH925, JAB-21822, YL-15293, JDQ443, LY3537982, D-1553, GH35, SDGR5, GH52, ERAS-9, AMG510, MRTX849, JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1701963, BI 1823911, BAY-293, GDC-6036, MRTX1133, ингибитора RAS(ON) и их комбинаций.

Вариант осуществления 5: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где ингибитор KRAS выбран из группы, состоящей из AMG510, MRTX849, JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1701963, BI 1823911, BAY-293, GDC-6036, MRTX1133, ингибитора RAS(ON) и их комбинаций.

Вариант осуществления 6: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, где онкогенное изменение вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене KRAS, приводящей к аминокислотной замене G12C в KRAS.

Вариант осуществления 7: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, где онкогенное изменение вызвано по меньшей мере одной мутацией оснований в гене KRAS, приводящей к аминокислотной замене G12C в KRAS, а ингибитор KRAS представляет собой ингибитор KRAS G12C.

Вариант осуществления 8: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7, где рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, колоректального рака и рака поджелудочной железы.

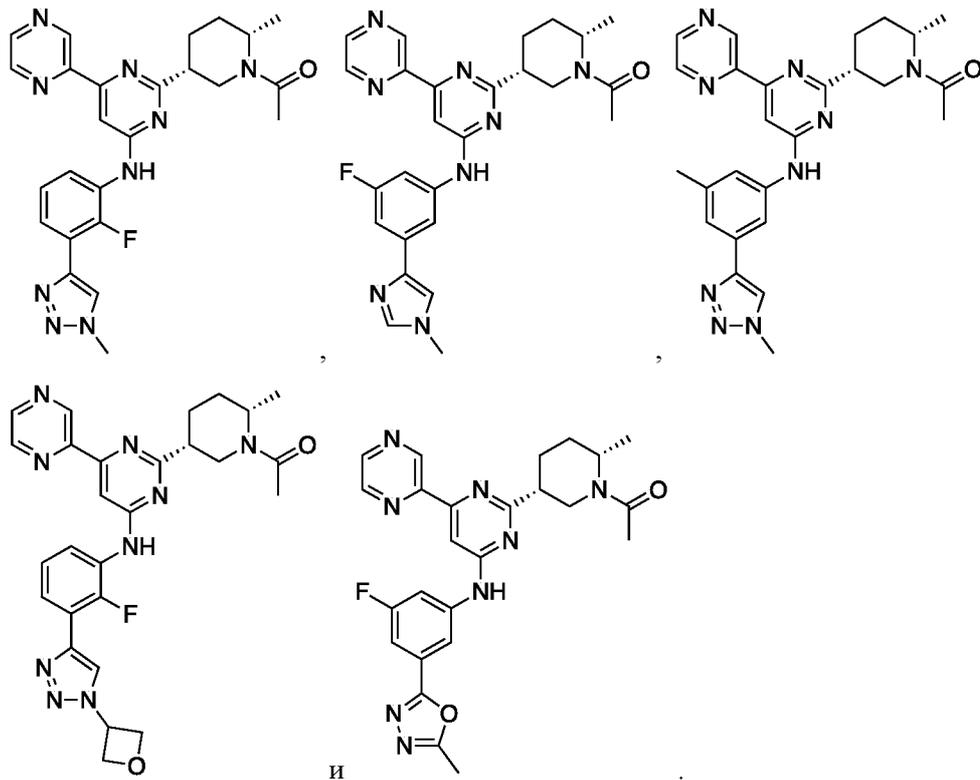
Вариант осуществления 9: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где комбинацию вводят пациенту в течение каждого цикла лечения.

Вариант осуществления 10: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-9, где (i) соединение по изобретению или фармацевтическую композицию по изобретению и (ii) ингибитор KRAS вводят в виде отдельных дозированных лекарственных форм или в виде одной дозированной лекарственной формы.

Вариант осуществления 11: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с вариантом осуществления 10, где введение в течение каждого цикла лечения осуществляется одновременно или последовательно, если (i) и (ii) вводятся в виде отдельных дозированных лекарственных форм.

Вариант осуществления 12: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-11, где лечение приводит к увеличению продолжительности терапевтического эффекта действия по сравнению с продолжительностью терапевтического эффекта действия ингибитора KRAS при его введении в качестве единственного активного агента; или где лечение приводит к повышенной терапевтической эффективности действия по сравнению с терапевтической эффективностью действия ингибитора KRAS при его введении в качестве единственного активного агента; или где лечение приводит к предотвращению резистентности к ингибитору KRAS.

Вариант осуществления 13: Соединение по изобретению или фармацевтическая композиция по изобретению в комбинации с ингибитором KRAS для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-12, где соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:



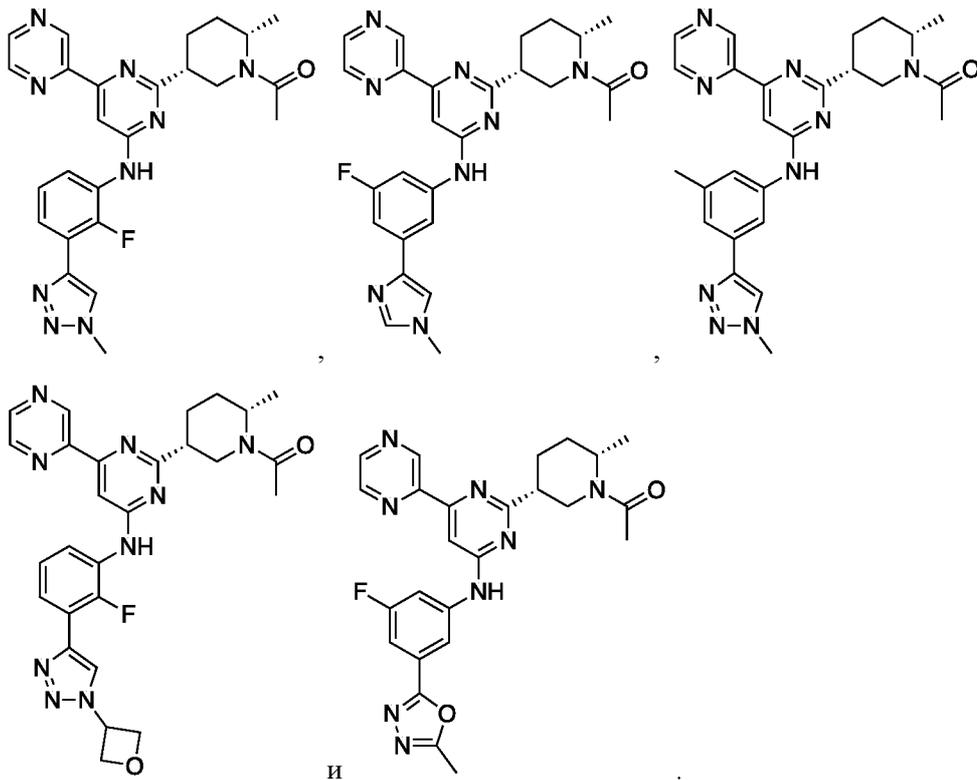
Вариант осуществления 14: Набор, включающий (i) фармацевтическую дозированную лекарственную форму, содержащую соединение по изобретению, и (ii) фармацевтическую дозированную лекарственную форму, содержащую ингибитор KRAS.

Вариант осуществления 15: Фармацевтическая дозированная лекарственная форма, содержащая (i) соединение по изобретению и (ii) ингибитор KRAS.

Вариант осуществления 16: Набор согласно варианту осуществления 14 или фармацевтическая дозированная лекарственная форма согласно варианту осуществления 15, где ингибитор KRAS выбран из группы, состоящей из RSC-1255, GFH925, JAB-21822, YL-15293, JDQ443, LY3537982, D-1553, GH35, SDGR5, GH52, ERAS-9, AMG510, MRTX849, JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1701963, BI 1823911, BAY-293, GDC-6036, MRTX1133, ингибитора RAS(ON) и их комбинаций.

Вариант осуществления 17: Набор согласно варианту осуществления 16 или фармацевтическая дозированная лекарственная форма согласно варианту осуществления 16, где ингибитор KRAS выбран из группы, состоящей из AMG510, MRTX849, JNJ-74699157/ARS-3248, BI 1701963, BI 1823911, BAY-293, GDC-6036, MRTX1133, ингибитора RAS(ON) и их комбинаций.

Вариант осуществления 18: Набор согласно варианту осуществления 14, 16 или 17 или фармацевтическая дозированная лекарственная форма согласно варианту осуществления 15, 16 или 17, где соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:



Варианты осуществления, относящиеся к фиброзу

Настоящее изобретение также относится к соединению по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению для применения при лечении фиброзного заболевания или улучшения состояния при фиброзе, в частности, идиопатического фиброза легкого (ИФЛ) или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), необязательно в комбинации с известными противофиброзными или противовоспалительными агентами.

Фиброзное заболевание может быть выбрано из группы, состоящей из фиброза легкого, идиопатического фиброза легкого, радиационно-индуцированного пневмонита, радиационного фиброза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких, интерстициального заболевания легких, инфаркта миокарда, сердечного фиброза и гипертрофии, ишемического инсульта, ишемической болезни почек, фиброза почек, ревматоидного артрита, фиброза печени, НАСГ (неалкогольный стеатогепатит), хронического гепатита, цирроза печени, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона, склеродермии, келоида, послеоперационного фиброза, фиброза, вызванного химиотерапией (например, индуцированный химиотерапией легочный фиброз или кортикальный фиброз яичников), нефрогенного системного фиброза, брюшинного фиброза, миелофиброза, фиброза средостения, муковисцидоза, асбестоза, астмы, легочной гипертензии, системного фиброза, фиброза кожи, фиброза почек и сердца, индуцированного гипертонией. Фиброзное заболевание

может также представлять собой интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), в частности идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИИП). ИИП может быть выбрана из группы, состоящей из хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, интерстициальной пневмонии, связанной с курением, и острой/подострой интерстициальной пневмонии, где хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония может представлять собой идиопатический фиброз легких (ИФЛ) или неспецифическую интерстициальную пневмонию (НИП).

В частности, когда речь идет о лечении НАСГ, известный противофиброзный или противовоспалительный агент может быть выбран из группы, состоящей из витамина Е (RRR- α -токоферол), пиоглиазона (актос), MGL-3196 (ресметиром), элафибранора, селонсертиба (SEL; GS-4997), дапаглифлозина, незинаакта 25/15 (бензоат алоглиптина 25 мг, гидрохлорид пиоглиазона 15 мг), лозартана, арамхола, ценикривирока, MSDC-0602K и метформина.

Соединения, представленные в настоящем документе, можно вводить как таковые, или соединения могут быть представлены в виде лекарственных средств. Лекарственные средства/фармацевтические композиции могут необязательно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как носители, разбавители, наполнители, разрыхлители, смазывающие агенты, связующие вещества, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты и/или усилители растворимости или любую их комбинацию. В частности, фармацевтические композиции могут содержать один или несколько усилителей растворимости, таких как, например, поли(этиленгликоль), включая поли(этиленгликоль), имеющий молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 200 Да до приблизительно 5000 Да, этиленгликоль, пропиленгликоль, неионогенные поверхностно-активные вещества, тилоксапол, полисорбат 80, макрогол-15-гидроксистеарат, фосфолипиды, лецитин, димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, циклодекстрины, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксиэтил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксиэтил- γ -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, дигидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- γ -циклодекстрин, глюкозил- α -циклодекстрин, глюкозил- β -циклодекстрин, диглюкозил- β -циклодекстрин, мальтозил- α -циклодекстрин, мальтозил- β -циклодекстрин, мальтозил- γ -циклодекстрин, мальтотриозил- β -циклодекстрин, мальтотриозил- γ -циклодекстрин, димальтозил- β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, карбоксиалкилтиозифиры, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон,

сополимеры винилацетата, винилпирролидон, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия или любая их комбинация.

Таблетки могут содержать эксципиенты, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), крахмалгликолят натрия, кроскармеллоза натрия и некоторые комплексные силикаты, а также связующие для грануляции, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, бегенат глицерина и тальк. Твердые композиции подобного типа также можно использовать для наполнения желатиновых капсул. В этом случае предпочтительные эксципиенты включают лактозу, крахмал, целлюлозу или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров агент можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, подкрашивающими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинациями.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с помощью методов, известных специалисту в данной области, например с помощью методов, описанных в публикации «Remington: The Science and Practice of Pharmacy», Pharmaceutical Press, 22-nd edition. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены и представлены в виде дозированных лекарственных форм для перорального введения, парентерального введения, такого как внутримышечное, внутривенное, подкожное, внутрикожное, внутриартериальное, внутрисердечное, ректальное, назальное, местное, аэрозольное или вагинальное введение. Дозированные лекарственные формы для перорального применения включают таблетки, покрытые оболочкой и без покрытия, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для растворения, диспергируемые порошки и гранулы, лечебные жевательные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Дозированные лекарственные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии, а также порошки и гранулы для растворения. Эмульсии являются предпочтительной дозированной лекарственной формой для парентерального введения. Дозированные лекарственные формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории

и капсулы. Дозированные лекарственные формы для назального введения можно вводить посредством ингаляции и инсуффляции, например, с помощью дозированного ингалятора. Дозированные лекарственные формы для местного применения включают кремы, гели, мази, мази, пластыри и системы трансдермальной доставки.

Соединения формулы (I) или описанные выше фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), можно вводить субъекту любым удобным путем введения, например системно/периферически или в место желаемого действия, включая, помимо прочего, один или несколько из следующих способов: перорально (например, в виде таблетки, капсулы или раствора для приема внутрь), местно (например, чрескожно, интраназально, окулярно, буккально и сублингвально), парентерально (например, с использованием инъекции или инфузии, и включая, например, инъекцию, например, подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, внутрисердечную, интратекальную, интраспинальную, внутрикапсулярную, субкапсулярную, интраорбитальную, внутрибрюшинную, интратрахеальную, подкожную, внутрисуставную, субарахноидальную или внутригрудинную, например, с помощью депо-имплантата, например, подкожного или внутримышечного), внутрилегочно (например, путем ингаляционной или инсуффляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, подаваемого, например, через рот или нос), желудочно-кишечным, внутриутробным, интраокулярным, подкожным, офтальмологическим (включая интравитреальным или внутрикамерным), ректальным и вагинальным путями.

Если указанные соединения или фармацевтические композиции вводят парентерально, то примеры такого введения включают одно или несколько из: внутривенного, внутриартериального, внутрибрюшинного, интратекального, интравентрикулярного, интрауретрального, интрастернального, интракардиального, внутрочерепного, внутримышечного или подкожного введения соединений или фармацевтических композиций, и /или введение с помощью инфузионных методов. Для парентерального введения соединения лучше всего использовать в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоничным по отношению к крови. При необходимости водные растворы должны быть соответствующим образом забуферены (предпочтительно до уровня pH от 3 до 9). Приготовление подходящих парентеральных композиций или препаратов в стерильных условиях легко осуществить стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить перорально в форме таблеток, капсул, больших капсул, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для немедленного, отсроченного, модифицированного, замедленного, импульсного или контролируемого высвобождения.

Альтернативно, указанные соединения или фармацевтические композиции можно вводить в форме суппозитория или пессария, или их можно применять местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по изобретению также можно вводить дермально или чрескожно, например, с помощью кожного пластыря.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить с помощью систем замедленного высвобождения. Подходящие примеры композиций с замедленным высвобождением включают композиции с полупроницаемыми полимерными матрицами в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением включают, например, полилактиды (см., например, патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman, U. et al., *Biopolymers* 22:547-556 (1983)), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (R. Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277 (1981) и R. Langer, *Chem. Tech.* 12:98-105 (1982)), этиленвинилацетат (R. Langer et al., см. выше) или поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту (патент EP 133988). Фармацевтические композиции с замедленным высвобождением также включают композиции, содержащие соединения, инкапсулированные в липосомы. Липосомы, содержащие соединение по изобретению, можно получить способами, известными в данной области техники, такими как, например, способы, описанные в любом из следующих документов: DE 3218121; Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 82:3688-3692 (1985); Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 77:4030-4034 (1980); EP 0052322; EP 0036676; EP 088046; EP 0143949; EP 0142641; JP 83-118008; US 4485045; US 4544545; и EP 0102324.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить внутрилегочным путем, ректально или через глаз. Для офтальмологического применения соединения или фармацевтические композиции можно приготовить в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с регулируемым pH, необязательно в комбинации с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Альтернативно, они могут быть приготовлены в виде мази, например, мази на основе вазелина.

Для внутрилегочного введения можно приготовить сухие порошкообразные препараты соединений формулы (I), в частности, для введения путем ингаляции. Такие сухие порошки могут быть приготовлены распылительной сушкой в условиях, которые приводят к получению по существу аморфного стеклообразного или по существу кристаллического биоактивного порошка. Соответственно, сухие порошки соединений настоящего изобретения могут быть изготовлены в соответствии с процессом эмульгирования/распылительной сушки, как описано в WO 99/16419 или WO 01/85136. Распылительную сушку растворов соединений настоящего изобретения можно осуществлять, например, как описано в целом в the "Spray Drying Handbook", 5-th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY (1991), и в WO 97/41833 или WO 03/053411.

Для местного нанесения на кожу указанные соединения или фармацевтические композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или несколькими из следующих веществ: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгируемый воск и вода. Альтернативно, они могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или крема, в которых соединения или фармацевтические композиции суспендированы или растворены, например, в смеси одного или нескольких из следующих веществ: минеральное масло, моностеарат сорбитана, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям, представленным в настоящем документе, где соответствующее соединение или фармацевтическая композиция подлежит введению любым из следующих способов: пероральным путем; местным путем включая чрескожный, интраназальный, глазной, буккальный или сублингвальный путь; парентеральным путем с использованием инъекционных методов или методов инфузии, в том числе подкожным, внутрикожным, внутримышечным, внутривенным, внутриартериальным, внутрисердечным, интратекальным, интраспинальным, внутрикапсулярным, субкапсулярным, интраорбитальным, внутрибрюшинным, интратрахеальным, подкожным, внутрисуставным, субарахноидальным, внутригрудным, внутрижелудочковым, внутриуретральным или внутричерепным путем введения; легочным путем, включая ингаляционную или инсуффляционную терапию; желудочно-кишечным путем; внутриматочным путем; внутриглазным путем; подкожным путем; офтальмологическим путем, включая интравитреальный или внутрикамерный путь; ректальным путем; или вагинальным путем. Особенно предпочтительными

способами введения соединений или фармацевтических композиций по изобретению являются пероральные пути введения.

Обычно врач определяет дозировку, которая будет наиболее подходящей для конкретного субъекта. Конкретный уровень дозы и частота введения доз для любого конкретного индивидуума могут варьироваться и зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию принимаемых лекарств, степень тяжести конкретного состояния и состояния субъекта, проходящего терапию.

Предлагаемая, но не ограничивающая доза соединений по изобретению для введения человеку (с массой тела приблизительно 70 кг) может составлять от 0,05 мг до 2000 мг, предпочтительно от 0,1 мг до 1000 мг активного ингредиента на одну единичную дозу. Единичную дозу можно вводить, например, 1, 2, 3 или более раз в день. Единичную дозу также можно вводить от 1 до 7 раз в неделю, например, одним, двумя или более введениями в день. Следует понимать, что может оказаться необходимым внести обычные изменения в дозировку в зависимости от возраста и массы тела пациента/субъекта, а также тяжести состояния, подлежащего лечению. В конечном итоге точная доза и способ ее введения остаются на усмотрение лечащего врача.

Соединения формулы (I) можно использовать в комбинации с другими терапевтическими средствами, включая, в частности, другие противораковые средства. Когда соединение по изобретению используется в комбинации со вторым терапевтическим средством, активным против того же заболевания, то доза каждого соединения/средства может отличаться от дозы, когда соединение/средство используется отдельно. Комбинация соединения настоящего изобретения со вторым терапевтическим средством может включать введение второго терапевтического средства одновременно/одновременно или последовательно/отдельно с соединением изобретения.

Предпочтительно, когда второе терапевтическое средство, вводимое в комбинации с соединением по настоящему изобретению, представляет собой противораковое средство. Противораковое лекарственное средство, которое следует вводить в комбинации с соединением формулы (I) по настоящему изобретению, может представлять собой, например, антагонисты андрогенного рецептора (AR), ингибитор рецепторной тирозинкиназы (RTK), ингибитор киназы MAPK, ингибитор киназы контрольной точки и/или, в целом, любой агент, используемый при иммунотерапии рака.

В частности, известно, что многие виды рака связаны с экспрессией AR, BRAF, MEK, ERK и/или EGFR. Таким образом, в рамках настоящего изобретения второе терапевтическое средство, вводимое в комбинации с соединением по данному

изобретению, может представлять собой ингибитор AR, BRAF, MEK, ERK и/или EGFR. В частности, неограничивающие варианты осуществления предусматривают следующее:

(i) указанный антагонист андрогенных рецепторов представляет собой энзалутамид или дополнительный ингибитор CYP17A1 (17-альфа-гидроксилаза/C17,20-лиаза) абиратерон.

(ii) указанный BRAFi представляет собой вемурафениб, дабрафениб, энкорафениб, LGX818, PLX4720, TAK-632, MLN2480, SB590885, XL281, BMS-908662, PLX3603, RO5185426, GSK2118436 или RAF265,

(iii) указанный MEKi представляет собой AZD6244, траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, MEK162, RO5126766, GDC-0623, PD 0325901, CI-1040, PD-035901, гипотемицин или TAK-733,

(iv) указанный ERKi представляет собой уликсертиниб, коринноксеин, SCH772984, XMD8-92, FR 180204, GDC-0994, ERK5-IN-1, DEL-22379, BIX 02189, ингибитор ERK (CAS № 1049738-54-6), ингибитор ERK III (CAS № 331656-92-9), GDC-0994, хонокиол, LY3214996, CC-90003, дельтонин, VRT752271, TIC10, астрагалозид IV, XMD8-92, VX-11e, могол или VTX11e, и/или

(v) указанный EGFRi представляет собой цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб, матузумаб, гефитиниб, эрлотиниб, лапатиниб, нератиниб, вандетаниб, нецитумумаб, осимертиниб, афатиниб, дакомитиниб, AP26113, ингибитор EGFR (CAS № 879127-07-8), ингибитор EGFR/ErbB-2/ErbB-4 (CAS № 881001-19-0), ингибитор EGFR/ErbB-2 (CAS № 179248-61-4), ингибитор II EGFR (BIBX 1382, CAS № 196612-93-8), ингибитор III EGFR (CAS № 733009-42-2), ингибитор II EGFR/ErbB-2/ErbB-4 (CAS № 944341-54-2) или ингибитор PKCβII/EGFR (CAS № 145915-60-2).

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения второе терапевтическое средство, вводимое в комбинации с соединением по изобретению, может представлять собой иммунотерапевтическое средство, более конкретно - иммуноонкологическое средство, такое как, например, агент, нацеленный на CD52, PD-L1, CTLA4, CD20, или PD-1. Средства, которые можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению, включают, например, алемтузумаб, атезолизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, офатумумаб, пембролизумаб, ритуксимаб.

Второе терапевтическое средство также может быть выбрано из следующих агентов: ингибитора опухолевого ангиогенеза (например, ингибитора протеазы, ингибитора киназы рецептора эпидермального фактора роста или ингибитора киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов); цитотоксического лекарственного средства (например, антиметаболит, такой как антиметаболиты-аналоги пурина и пиримидина);

антимитотического агента (например, лекарственное средство, стабилизирующее микротрубочки, или антимитотический алкалоид); платинового координационного комплекса; противоопухолевого антибиотика; алкилирующего агента (например, азотистый иприт или нитрозомочевина); эндокринного агента (например, аденокортикостероид, андроген, антиандроген, эстроген, антиэстроген, ингибитор ароматазы, агонист гонадотропин-высвобождающего гормона или аналог соматостатина); или соединения, нацеленного на фермент или рецептор, который сверхэкспрессируется и/или иным образом участвует в специфическом метаболическом пути, который нарушен в опухолевой клетке (например, ингибиторы АТФ и GTP-фосфодиэстеразы, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы протеинкиназы (такие как ингибиторы серин-, треонин- и тирозин-киназы (например, протеинтирозинкиназа Абельсона)) и различные факторы роста, их рецепторы и соответствующие ингибиторы киназ (такие как ингибиторы киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы киназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов, ингибиторы фактора роста фибробластов, ингибиторы рецепторов инсулиноподобного фактора роста и ингибиторы киназы рецептора тромбоцитарного фактора роста)); метионина, ингибиторов аминопептидазы, ингибиторов протеасом, ингибиторов циклооксигеназы (например, ингибиторы циклооксигеназы-1 или циклооксигеназы-2), ингибиторов топоизомеразы (например, ингибиторы топоизомеразы I или ингибиторы топоизомеразы II) и ингибиторов поли-АДФ-рибозо-полимеразы (ингибиторы PARP).

Алкилирующий агент, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, азотистый иприт (такой как циклофосфамид, мехлоретамин (хлорметин), урамустин, мелфалан, хлорамбуцил, ифосфамид, бендамустин или трофосфамид), нитромочевину (например, кармустин, стрептозоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, преднимустин, ранимустин или семустин), алкилсульфонат (например, бусульфан, манносульфан или треосульфат), азиридин (например, гексаметилмеламин (алтретамин), триэтиленмеламин, ТиюТЕПА (N,N'-триэтилендиофосфоридамид), карбоквон или триазиквон), гидразин (например, прокарбазин), триазен (например, дакарбазин) или имидазотетразины (например, темозоломид).

Координационный комплекс платины, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, цисплатин, карбоплатин, надаплатин, оксалиплатин, сатраплатин или тетранитрат триплатины.

Цитотоксическое лекарственное средство, которое можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, антиметаболит, включая антиметаболиты-аналоги фолиевой кислоты (такие как аминоптерин, метотрексат, пеметрексед или ралтитрексед), антиметаболиты-аналоги пурина (такие как кладрибин, клофарабин, флударабин, 6-меркаптопурин (включая его пролекарственную форму азатиоприн), пентостатин или 6-тиогуанин) и антиметаболиты-аналоги пиримидина (такие как цитарабин, децитабин, 5-фторурацил (включая его пролекарственные формы капецитабин и тегафур), флоксуридин, гемцитабин, эноцитабин или сапацитабин).

Антимитотический агент, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, таксан (такой как доцетаксел, ларотаксел, ортатаксел, паклитаксел/таксол или тезетаксел), алкалоид барвинка (такой как такие как винбластин, винкристин, винфлунин, виндезин или винорелбин), эпотилон (например, эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С, эпотилон D, эпотилон Е или эпотилон F) или аналог эпотилона В (например, иксабепилон/азаэпотилон В).

Противоопухолевый антибиотик, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, антрациклин (такой как акларубицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, амрубицин, пирарубицин, валрубицин или зорубицин), антрацендион (такой как митоксантрон или пиксантрон) или противоопухолевый антибиотик, выделенный из *Streptomyces* (такой как актиномицин (включая актиномицин D), блеомицин, митомицин (включая митомицин С) или пликамицин).

Ингибитор тирозинкиназы, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, афатиниб, акалабрутиниб, алектиниб, апатиниб, акситиниб, бозутиниб, кабозантиниб, канертиниб, креноланиб, цедираниб, кризотиниб, дамнантал, дазатиниб, дакомитиниб, энтосплетиниб, энтректиниб, эрлотиниб, фореитиниб, фостаматиниб, гилтеритиниб, глезатиниб, гефитиниб, ибрутиниб, икотиниб, иматиниб, линафаниб, лапатиниб, лестауртиниб, мотесаниб, мубритиниб, нинтеданиб, нилотиниб, ONT-380, осимертиниб, пазопаниб, кизартиниб, регорафениб, рокилетиниб, радотиниб, саволитиниб, ситраватиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб, саволитиниб, ситраватиниб, тезеватиниб, ваталаниб, вемурафениб или вандетаниб.

Ингибитор топоизомеразы, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, ингибитор топоизомеразы I (такой как иринотекан, топотекан, камптотecin, белокотекан, рубитекан или ламелларин D) или ингибитор топоизомеразы II (например, амсакрин, этопозид, этопозидфосфат, тенипозид или доксорубицин).

Ингибитор PARP, который можно использовать в качестве противоракового лекарственного средства в комбинации с соединением по настоящему изобретению, может представлять собой, например, BMN-673, олапариб, рукапариб, велипариб, CEP 9722, МК 4827, BGB-290 или 3-аминобензамид.

В комбинации с соединением настоящего изобретения также могут быть использованы дополнительные противораковые лекарственные средства. Противораковые лекарственные средства могут включать соединения биологического происхождения или химические вещества, такие как TNF-связанный лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL), тамоксифен, амсакрин, бексаротен, эстрамустин, ирофульвен, трабектедин, цетуксимаб, панитумумаб, тозитумомаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб, гемтузумаб, альвоцидиб, селициклиб, аминоклевулиновая кислота, метиламиноклевулинат, эфапроксирал, порфирин натрия, талапорфин, темопорфин, вертепорфин, алитретиноин, третиноин, анагрелид, триоксид мышьяка, атразентан, бортезомиб, кармофур, целекоксиб, демеколцин, элескломол, элсамитруцин, этоглуцид, лонидамин, лукантон, масопрокол, митобронитол, митогуазон, митотан, облимерсен, омацетаксин, ситимаген, цераденовек, тегафур, тестолактон, тиазофурин, типифарниб, вориностат или инипариб.

Для совместной терапии с соединениями по изобретению можно также использовать биологические лекарственные средства, такие как антитела, фрагменты антител, конструкции антител (например, одноцепочечные конструкции) и/или модифицированные антитела (например, антитела с привитыми CDR, гуманизированные антитела, «полностью гуманизированные» антитела и т.д.), направленные против рака или опухолевых маркеров/факторов/цитокинов, участвующих в пролиферативных заболеваниях. Антитела могут представлять собой, например, иммуноонкологические антитела, такие как адо-трастузумаб, алемтузумаб, атезолизумаб, авелумаб, бевацизумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, капромаб, цетуксимаб, ипилимумаб, нецитумумаб, ниволумаб, панитумумаб, пембролизумаб, пертузумаб, рамуцирумаб, трастузумаб, или ритуксимаб.

Комбинации, указанные выше, для удобства их применения могут быть представлены в виде фармацевтических композиций. Отдельные компоненты таких

комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно/совместно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах любым удобным путем. Когда введение является последовательным, либо соединение по изобретению (т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, таутомер, рацемат, энантиомер или диастереомер или их смесь), либо второе терапевтическое средство может вводиться в первую очередь. При одновременном введении комбинацию можно вводить либо в одной и той же фармацевтической композиции, либо в разных фармацевтических композициях. Понятно, что при объединении в одном препарате двух соединений они должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами препарата. При применении их по-отдельности, они могут быть представлены в любой удобной форме.

Соединения формулы (I) также можно назначать в комбинации с физиотерапией, такой как лучевая терапия. Лучевая терапия может начинаться до, после или одновременно с введением соединений по изобретению. Например, лучевая терапия может начинаться через 1-10 минут, 1-10 часов или 24-72 часа после введения соединений. Однако эти временные рамки не следует рассматривать как ограничивающие. Субъект подвергается воздействию радиации, предпочтительно гамма-излучения, где облучение может быть в виде однократной дозы или нескольких доз, воздействующих в течение нескольких часов, дней и/или недель. Гамма-облучение может проводиться в соответствии со стандартными протоколами радиотерапии с использованием стандартных схем и доз облучения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру, рацемату, энантиомеру или диастереомеру, или их смеси, или к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных соединений в комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом для применения при лечении или профилактике рака, где соединение или фармацевтическую композицию следует вводить в комбинации с противораковым лекарственным средством и/или в комбинации с лучевой терапией.

Тем не менее, соединения формулы (I) также можно использовать в монотерапии, особенно при монотерапевтическом лечении или профилактике рака (т.е. без введения каких-либо других противораковых агентов до тех пор, пока лечение соединением(ями) формулы (I) не будет прекращено). Соответственно, изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру, рацемату, энантиомеру или диастереомеру, или их смеси, или к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных соединений в

комбинации с фармацевтически приемлемым эксципиентом для применения при монотерапевтическом лечении или профилактике рака.

Субъект или пациент, такой как субъект, нуждающийся в лечении или профилактике, может быть животным (например, животным, отличным от человека), позвоночным животным, млекопитающим, грызуном (например, морской свинкой, хомяком, крысой, мышью), представителем подсемейства мышинных (например, мышью), представителем семейства псовых (например, собакой), представителем семейства кошачьих (например, кошкой), представителем подотряда свинообразных (например, свиньей), представителем семейства лошадиных (например, лошастью), приматом, представителем обезьянообразных (например, мартышкой или человекообразной обезьяной), мартышкой (например, игрункой, бабуином), обезьяной (например, гориллой, шимпанзе, орангутаном, гиббоном) или человеком. В контексте данного изобретения, в частности, предусматривается лечение животных, которые имеют экономическое, сельскохозяйственное или научное значение. К важным с научной точки зрения животным относятся, помимо прочего, мыши, крысы и кролики. Низшие организмы, например, плодовые мухи, такие как *Drosophila melanogaster*, и нематоды, такие как *Caenorhabditis elegans*, также могут использоваться в научных исследованиях. Неограничивающими примерами сельскохозяйственно важных животных являются овцы, крупный рогатый скот и свиньи, тогда как, например, кошки и собаки могут считаться экономически важными животными. Предпочтительно субъект/пациент является млекопитающим; более предпочтительно, когда субъект/пациент представляет собой человека или млекопитающее, не являющееся человеком (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь, кролика, собаку, кошку, лошадь, обезьяну, мартышку, игрунку, павиана, гориллу, шимпанзе, орангутана, гиббона, овцу, крупный рогатый скот или свинью); наиболее предпочтительно, чтобы субъектом/пациентом был человек.

Термин «лечение» в отношении расстройства или заболевания, используемый здесь (например, «лечение» рака), хорошо известен в данной области техники. «Лечение» расстройства или заболевания подразумевает, что расстройство или заболевание подозревается или было диагностировано у пациента/субъекта. Пациент/субъект, подозреваемый в наличии расстройства или заболевания, обычно имеет специфические клинические и/или патологические симптомы, которые специалист в данной области может легко связать с конкретным патологическим состоянием (т.е. диагностировать расстройство или заболевание).

«Лечение» расстройства или заболевания может, например, привести к остановке прогрессирования расстройства или заболевания (например, к отсутствию ухудшения

симптомов) или к задержке прогрессирования расстройства или заболевания (в случае остановки прогрессирования это является только временным проявлением). «Лечение» расстройства или заболевания может также привести к частичному ответу (например, облегчению тяжести симптомов) или полному ответу (например, исчезновению симптомов) у субъекта/пациента, страдающего от расстройства или заболевания. Соответственно, «лечение» расстройства или заболевания может также относиться к улучшению состояния при расстройстве или заболевании, которое может, например, приводить к остановке прогрессирования расстройства или заболевания или к задержке прогрессирования расстройства или заболевания. За такой частичной или полной реакцией может последовать рецидив. Следует понимать, что у субъекта/пациента может наблюдаться широкий диапазон различных ответов на лечение (например, типичные ответы, описанные здесь выше). Лечение расстройства или заболевания может, среди прочего, включать радикальное лечение (предпочтительно приводящее к полному ответу и, в конечном итоге, к излечению расстройства или заболевания) и паллиативное лечение (включая облегчение тяжести симптомов).

«Улучшение состояния» при расстройстве или заболевании может, например, приводить к остановке прогрессирования расстройства или заболевания или к задержке прогрессирования расстройства или заболевания.

Термин «профилактика» или «предотвращение» расстройства или заболевания, используемый здесь (например, «профилактика» рака), также хорошо известен в данной области. Например, пациент/субъект, подозреваемый в склонности к расстройству или заболеванию, может получить особую пользу от профилактики расстройства или заболевания. Субъект/пациент может иметь восприимчивость или предрасположенность к расстройству или заболеванию, включая, помимо прочего, наследственную предрасположенность. Такую предрасположенность можно определить стандартными методами или анализами, используя, например, генетические маркеры или фенотипические индикаторы. Следует понимать, что расстройство или заболевание, которое необходимо предотвратить в соответствии с настоящим изобретением, еще не диагностировано или не может быть диагностировано у пациента/субъекта (например, у пациента/субъекта не проявляются какие-либо клинические или патологические симптомы). Таким образом, термин «профилактика» включает применение соединения по изобретению до того, как какие-либо клинические и/или патологические симптомы будут диагностированы или определены, или они могут быть диагностированы или определены лечащим врачом.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится к каждой комбинации признаков изобретения и вариантов осуществления изобретения, описанных здесь, включая любую комбинацию общих и/или предпочтительных признаков/вариантов осуществления. В частности, изобретение относится к любой комбинации признаков (включая общие и/или предпочтительные определения признаков) для различных групп и показателей, относящихся к соединению формулы (I) или связанных с ним.

В описании настоящего изобретения цитируется ряд документов, включая патентные заявки и научную литературу. Раскрытие этих документов, хотя они не являются существенными в отношении патентоспособности настоящего изобретения, включено в настоящий документ во всей их полноте посредством ссылки. Более конкретно, все ссылочные документы включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый отдельный документ, включенный посредством ссылки, был конкретно и индивидуально описан.

Настоящее изобретение можно лучше понять, обратившись к нижеследующим примерам. Эти примеры предназначены для иллюстрации конкретных вариантов осуществления изобретения, и они не предназначены для ограничения объема изобретения.

Примеры

Общие экспериментальные методы

Методы жидкостной хроматомасс-спектрометрии (ЖХ-МС):

Метод А: Установка Agilent1260 Bin. Насос: G1312B, деаэрактор; автоматический дозатор, ColCom, DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG1315D, 220-320 нм, MSD (масс-селективный детектор): AgilentLC/MSD G6130B ESI, пол./отр. 100-800, ELSD (испарительный детектор светорассеяния) Alltech 3300, расход газа 1,5 мл/мин, температура газа: 40°C; колонка: Waters XSelect™ C18, 30x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 35°C, поток: 1 мл/мин, градиент: $t_0 = 5\% \text{ A}$, $t_{1,6 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, $t_{3 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, Время восстановления колонки: 1,3 минуты, элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Метод В: Установка Agilent1260 Bin. Насос: G1312B, деаэрактор; автоматический дозатор, ColCom, DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG1315D, 220-320 нм, MSD (масс-селективный детектор): AgilentLC/MSD G6130B ESI, пол./отр. 100-800, ELSD (испарительный детектор светорассеяния) Alltech 3300, расход газа 1,5 мл/мин, температура газа: 40°C; колонка: Waters XSelect™ C18, 50x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 35°C, поток: 0,8 мл/мин, градиент: $t_0 = 5\% \text{ A}$, $t_{3,5 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, $t_{6 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, Время

восстановления колонки: 2 минуты; Элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде).

Метод С: Установка Agilent1260 Bin. Насос: G1312B, деаэратор; автоматический дозатор, ColCom, DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG1315C, 220-320 нм, MSD (масс-селективный детектор): AgilentLC/MSD G6130B ESI, пол./отр. 100-800; колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 30x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 25 °С, поток: 1 мл/мин, градиент: $t_0 = 5\% \text{ A}$, $t_{1,6 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, $t_{3 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, Время восстановления колонки: 1,3 минуты, Элюент А: 95% ацетонитрил + 5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде в ацетонитриле, Элюент В: 10 мМ бикарбонат аммония в воде (рН=9,5).

Метод D: Установка Agilent1260 Bin. Насос: G1312B, деаэратор; автоматический дозатор, ColCom, DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG1315C, 220-320 нм, MSD (масс-селективный детектор): AgilentLC/MSD G6130B ESI, пол./отр. 100-800; колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 50x2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 25 °С, поток: 0,8 мл/мин, градиент: $t_0 = 5\% \text{ A}$, $t_{3,5 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$, $t_{6 \text{ мин}} = 98\% \text{ A}$. Время восстановления колонки: 2 минуты. Элюент А: 95% ацетонитрил + 5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде в ацетонитриле. Элюент В: 10 мМ бикарбонат аммония в воде (рН=9,5).

Методы сверхэффективной жидкостной хроматографии (СВЭЖХ):

Метод А: Установка AgilentInfinity II; Двойной насос: G7120A, мультидозатор, VTC (регулятор задержки времени впрыска и температуры), DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG7117B, 220-320 нм, PDA: 210-320 нм, MSD (масс-селективный детектор): AgilentG6135B ESI, пол./отр. 100-1000, ELSD (испарительный детектор светорассеяния) G7102A: Испар. 40°С, Расп. 50°С, поток газа 1,6 мл/мин, Колонка: Waters XSelectCSH C18, 50x2,1 мм, 2,5 мкм Температура: 25°С, Поток: 0,6 мл/мин, Градиент: $t_0 = 5\% \text{ B}$, $t_{2 \text{ мин}} = 98\% \text{ B}$, $t_{2,7 \text{ мин}} = 98\% \text{ B}$, Время восстановления колонки: 0,3 мин, Элюент А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде (рН = 9,5), Элюент В: ацетонитрил.

Метод В: Установка: AgilentInfinity II; Двойной насос: G7120A, мультидозатор, VTC (регулятор задержки времени впрыска и температуры), DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG7117B, 220-320 нм, PDA: 210-320 нм, MSD (масс-селективный детектор): AgilentG6135B ESI, пол./отр. 100-1000, ELSD (испарительный детектор светорассеяния) G7102A: Испар. 40°С, Расп. 40°С, поток газа 1,6 мл/мин, Колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 50x2,1 мм, 2,5 мкм Температура: 40°С, Поток: 0,6 мл/мин, Градиент: $t_0 = 5\% \text{ B}$, $t_{2 \text{ мин}} = 98\% \text{ B}$, $t_{2,7 \text{ мин}} = 98\% \text{ B}$, Время восстановления колонки: 0,3 мин, Элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в воде, Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Методы газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС):

Метод А: Установка: ГХ: Agilent6890N G1530N, МС: MSD 5973 G2577A, EI-положительный, Темп. детектора: 280 °С Диапазон масс: 50-550; Колонка: Rxi-5MS 20 м, Внутр. диам. 180 мкм, дисперс. 0,18 мкм; Средняя скорость: 50 см/с; Инъецируемый объем: 1 мкл; Температура инжектора: 250°С; Коэффициент разделения: 100/1; Газ-носитель: Не; Начальная температура: 100°С; Начальное время: 1,5 мин; Задержка растворителя: 1,0 мин; Скорость 75°С/мин; Конечная температура 250°С; Время восстановления колонки 4,3 минуты.

Метод В: Установка: ГХ: Agilent6890N G1530N, FID (пламенно-ионизационный детектор): Темп. детектора: 300 °С, МС: MSD 5973 G2577A, EI-положительный, Темп. детектора: 280 °С Диапазон масс: 50-550; Колонка: Restek Rxi-5MS 20 м, Внутр. диам. 180 мкм, дисперс. 0,18 мкм; Средняя скорость: 50 см/с; Инъецируемый объем: 1 мкл; Температура инжектора: 250°С; Коэффициент разделения: 20/1; Газ-носитель: Не; Начальная температура: 60°С; Начальное время: 1,5 мин; Задержка растворителя: 1,3 мин; Скорость 50°С/мин; Конечная температура 250°С; Время восстановления колонки 3,5 минуты.

Метод С: Прибор: ГХ: Agilent6890N G1530N, FID (пламенно-ионизационный детектор): Темп. детектора: 300 °С, МС: MSD 5973 G2577A, EI-положительный, Темп. детектора: 280 °С Диапазон масс: 50-550; Колонка: Restek Rxi-5MS 20 м, Внутр. диам. 180 мкм, дисперс. 0,18 мкм; Средняя скорость: 50 см/с; Инъецируемый объем: 1 мкл; Температура инжектора: 250°С; Коэффициент разделения: 20/1; Газ-носитель: Не; Начальная температура: 100°С; Начальное время: 1,5 мин; Задержка растворителя: 1,3 мин; Скорость 75°С/мин; Конечная температура 250°С; Время восстановления колонки 4,5 минуты.

Хиральная жидкостная хроматография (ХЖХ):

Метод А: Установка Agilent1260 Quart. Насос: G1311C, автоматический дозатор, ColCom, DAD (диодно-матричный детектор): AgilentG4212B, 220-320 нм, колонка: Chiralcel® OD-H 250x4,6 мм, температура: 25°С, поток: 1 мл/мин., Изократ.: 90/10, время: 30 мин, Элюент А: гептан, Элюент В: этанол.

Препаративная обращенно-фазовая хроматография:

Метод А: Установка: Prep MPLC Reveleris™; Колонка: Phenomenex LUNA C18 (150x25 мм, 10 мкм); Поток: 40 мл/мин; Температура колонки: комнатная температура;

Элюент А: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде. Элюент В: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле; Градиент: $t_{0 \text{ мин}}$ 5% В, $t_{1 \text{ мин}}$ 5% В, $t_{2 \text{ мин}}$ 30% В, $t_{17 \text{ мин}}$ 70% В, $t_{18 \text{ мин}}$ 100% В, $t_{23 \text{ мин}}$ 100% В; УФ детекция: 220/254 нм. Соответствующие фракции объединяли и лиофилизировали.

Метод В: Установка: Prep MPLC Reveleris™; Колонка: Waters XSelect™ CSH C18 (145x25 мм, 10 мкм); Поток: 40 мл/мин; Температура колонки: комнатная температура; Элюент А: 10 мМ бикарбонат аммония в воде, pH = 9,0; Элюент В: 99% ацетонитрил + 1% 10 мМ бикарбоната аммония в воде; Градиент: $t_{0 \text{ мин}}$ 5% В, $t_{1 \text{ мин}}$ 5% В, $t_{2 \text{ мин}}$ 30% В, $t_{17 \text{ мин}}$ 70% В, $t_{18 \text{ мин}}$ 100% В, $t_{23 \text{ мин}}$ 100% В; УФ детекция: 220/254 нм. Соответствующие фракции объединяли и лиофилизировали.

Хиральная (препаративная) сверхкритическая жидкостная хроматография (СВКЖХ)

Метод А: (Колонка: модули приборов СВКЖХ: система Waters Prep100q SFC, PDA: Waters 2998, коллектор фракций: Waters 2767; колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250x20 мм, 5 мкм), температура колонки: 35°C; поток: 100 мл/мин; АВРР (автоматизированный регулятор противодавления): 170 бар; Элюент А: CO₂, Элюент В: 20 мМ аммиак в метаноле; изократ. 10% В, время: 30 мин, детекция: PDA (детектор с фотодиодной матрицей) 210-320 нм; сбор фракций по сигналу от PDA.

Метод В: (Колонка: модули приборов СВКЖХ: система Waters Prep100q SFC, PDA: Waters 2998, коллектор фракций: Waters 2767; колонка: Phenomenex Lux Celulose-1 (250x20 мм, 5 мкм), температура колонки: 35°C; поток: 100 мл/мин; АВРР (автоматизированный регулятор противодавления): 170 бар; Элюент А: CO₂, Элюент В: 20 мМ аммиак в метаноле; изократ. 10% В, время: 30 мин, детекция: PDA (детектор с фотодиодной матрицей) 210-320 нм; сбор фракций по сигналу от PDA.

Метод С: (Колонка: Модули приборов СВКЖХ: Waters Prep100q SFC System, PDA: Waters 2998; Колонка: Chiralpak IC (100x4,6 мм, 5 мкм), температура колонки: 35°C; поток: 2,5 мл/мин; АВРР (автоматизированный регулятор противодавления): 170 бар; Элюент А: CO₂, Элюент В: метанол с 20 мМ аммиака; $t_{0 \text{ мин}}$ 5% В, $t_{5 \text{ мин}}$ 50% В, $t_{6 \text{ мин}}$ 50% В, детекция: PDA (детектор с фотодиодной матрицей) 210-320 нм; сбор фракций по сигналу от PDA.

Метод D: (Колонка: модули приборов СВКЖХ: Система прямой детекции УФ/МС Waters Prep 100 SFC; Детектор с фотодиодной матрицей (PDA) Waters 2998; Детектор Waters Acquity QDa MS; Система контроля проб Waters 2767; Колонка: Waters Torus 2-PIС 130A OBD (250x19 мм, 5 мкм); Температура колонки: 35°C; Поток: 70 мл/мин; АВРР

(автоматизированный регулятор противодавления): 120 бар; Элюент А: CO₂, Элюент В: 20 мМ аммиак в метаноле; Линейный градиент: t_{0 мин} 10% В, t_{4 мин} 50% В, t_{6 мин} 50% В; Детекция: PDA (детектор с фотодиодной матрицей) 210-320 нм; сбор фракций по сигналу от PDA-TIC).

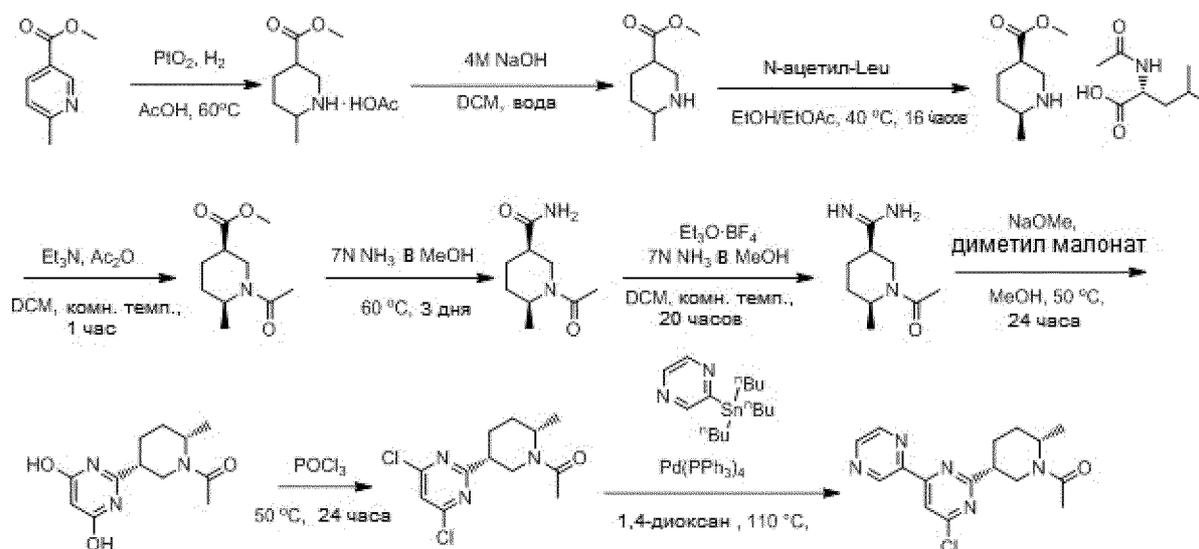
Исходные материалы

Стандартные реагенты и растворители получали от производителей с максимальной коммерческой чистотой, и их использовали как таковые. Конкретные приобретенные реагенты указаны ниже.

Название	Поставщик	№ по CAS
тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)	Sigma-Aldrich	14221-01-3
дихлорид 1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II)	Sigma-Aldrich	72287-26-4
2-дициклогексилфосфино-2',4',6'- триизопропилбифенил	Sigma-Aldrich	564483-18-7
дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)	Fluorochem	13965-03-2
2-трибутилстаннилпиразин	Combi-Blocks	205371-27-3
N-ацетил-D-лейцин	Accela Chembio	19764-30-8
метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилат	Combi-Blocks	908245-03-4
3-бром-5-фторанилин	Combi-Blocks	134168-97-1
1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол	Synthonix	446285-73-0
3-фтор-5-иоданилин	Combi-Blocks	660-49-1
4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2- ил)-1H-пиразол	Combi-Blocks	269410-08-4
3-броманилин	Combi-Blocks	591-19-5
1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2- диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол	Combi-Blocks	844891-04-9
3-фтор-5-нитробензойная кислота	Combi-Blocks	14027-75-9
ацетогидразид	Combi-Blocks	1068-57-1
N-(3-диметиламинопропил)-N'- этилкарбодиимида гидрохлорид	Fluorochem	25952-53-8
1-гидрокси-7-азабензотриазол	Enamine	39968-33-7
(метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония гидроксид (реактив Берджесса)	Combi-Blocks	29684-56-8

3-нитрофенилацетилен	Combi-Blocks	3034-94-4
натриевая соль L-аскорбиновой кислоты	Sigma-Aldrich	134-03-2
2-азидопропан, 2,5М в DMF	Enamine	691-57-6
азидооксетан, 0,5М в МТБЕ	Enamine	81764-67-2
азидотриметилсилан	Acros	4648-54-8
1-фтор-3-йод-5-нитробензол	Combi-Blocks	3819-88-3
1-бром-3-хлор-5-нитробензол	Combi-Blocks	219817-43-3
2-йод-1-метил-4-нитробензол	Fluorochem	7745-92-8
3-бром-5-нитротолуол	Combi-Blocks	52488-28-5
4-бром-1-метил-1,2,3-триазол	Combi-Blocks	13273-53-5
3-нитробензальдегид	Acros	99-61-6
3-нитрофенилацетилен	Combi-Blocks	3034-94-4
хлор(пентаметилциклопентадиенил)бис (трифенилфосфин)рутений(II)	STREM chemicals	92361-49-4
1,0 М раствор фторида тетрабутиламмония в THF	Fluorochem	429-41-4
3-этинил-4-фторанилин	Synthonix	77123-60-5

Промежуточное соединение 1: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она



К раствору метил-6-метилникотината (100 г, 662 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) в стальном автоклаве емкостью 1 л добавляли оксид платины(IV) (0,5 г, 2,202 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 10 бар и

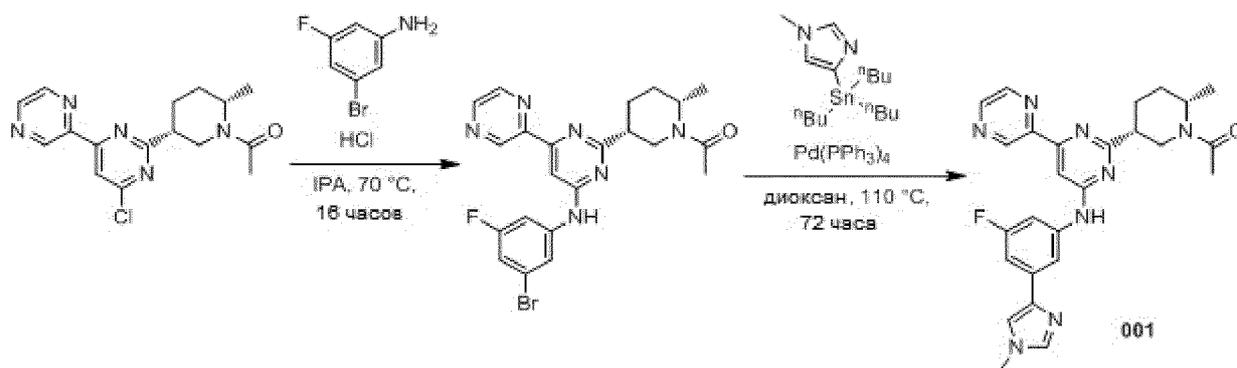
температуре 60 °С. Наблюдали быстрое потребление водорода, и автоклав несколько раз наполняли, пока потребление водорода не прекратилось. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат тщательно концентрировали, получая метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетат в виде смеси диастереоизомеров (143,8 г, 100%), который использовали как таковой на следующей стадии. ГХ-МС (метод А): t_R 2,40 (80%) и 2,48 мин (20%), 100%, МС (EI) 157,1 (M)⁺. Метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетат в виде смеси диастереоизомеров (2,1 кг, 9924 ммоль) разбавляли дихлорметаном (4 л) и медленно добавляли 4М раствор гидроксида натрия до pH ~ 9. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (после каждой экстракции водный слой повторно подщелачивали 4М раствором гидроксида натрия до pH ~9). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали (35°C, 450 мбар) до меньшего объема (~2 л), с получением метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (2,8 кг, 8905 ммоль) в виде ~50% желтого раствора в дихлорметане. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров) δ 5.10 (с., 3H), 3.63 (с, 1H), 3.49 - 3.42 (м, 2,2H), 3.41 - 3.34 (м, 0.8H), 3.18 - 3.10 (м, 0.8H), 3.09 - 3.03 (м, 0.2H), 2.64 - 2.54 (м, 0.8H), 2.53 - 2.34 (м, 1,2H), 2.30 - 2.20 (м, 1H), 1.95 - 1.76 (м, 1H), 1.53 - 1.36 (м, 1H), 1.35 - 1.21 (м, 1H), 1.04 - 0.90 (м, 1H), 0.89 - 0.84 (м, 0.8H), 0.83 - 0.76 (м, 2,2H). К раствору *N*-ацетил-*D*-лейцина (1 кг, 5,77 моль) в этаноле (1,5 л) добавляли раствор метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (934 г, 2,38 моль) в этилацетате (3 л.) и смесь нагревали до 40°C. Полученному раствору давали возможность достичь комнатной температуры в течение 16 часов, в течение которых происходило осаждение. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (500 мл) и сушили на воздухе, получая неочищенный метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат ацетил-*D*-лейцинат (287 г, 34%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат ацетил-*D*-лейцинат (287 г, 869 ммоль) кристаллизовали из горячей смеси этанола и этилацетата 1:2 (1 л). Осадок отфильтровывали, и осадок на фильтре растирали в смеси диэтилового эфира и *n*-пентана 1:1 (500 мл). Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе, получая метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат ацетил-*D*-лейцинат (128 г, 44%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,80 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,80 - 5,00 (с, 2H), 4,20 - 4,04 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,32 - 3,21 (м, 1H), 2,93 - 2,80 (м, 2H), 2,73 - 2,65 (м, 1H), 2,04 - 1,94 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,68 - 1,49 (м, 3H), 1,49-1,37 (м, 2H), 1,30-1,15 (м, 1H), 1,02 (д, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,85 (м, 6H). К раствору метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилата ацетил-*D*-лейцината (128 г, 387 ммоль) в дихлорметане (1 л) добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (1 л). Двухфазную систему энергично перемешивали в течение 10 минут и разделяли слои. Органический слой сушили

сульфатом натрия и фильтровали, получая прозрачный раствор. Затем добавляли триэтиламин (65 мл, 465 ммоль) и уксусный ангидрид (44 мл, 465 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая метил (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилат (93 г) в виде светло-желтого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , смесь ротамеров) δ 5,02 - 4,87 (м, 0,5H), 4,84 - 4,68 (м, 0,5H), 4,18 - 4,05 (м, 0,5H), 3,89 - 3,77 (м, 0,5H), 3,71 (д, $J = 11,6$ Гц, 3H), 3,31-3,18 (м, 0,5H), 2,79-2,67 (м, 0,5H), 2,51-2,31 (м, 1H), 2,11 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,88 - 1,55 (м, 3H), 1,33 - 1,21 (м, 1,5H), 1,20 - 1,06 (м, 1,5H). В автоклав загружали метил (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилат (93 г, 387 ммоль) в 7н аммиаке в метаноле (600 мл, 4200 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 3 дня. Смесь концентрировали, получая (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (102 г) в виде бледно-желтого масла. Предполагая количественный выход, продукт использовали как таковой на следующей стадии. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 7,38 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 24,7$ Гц, 1H), 4,76-4,59 (м, 0,5H), 4,39-4,24 (м, 0,5H), 4,16-4,01 (м, 0,5H), 3,72-3,51 (м, 0,5H), 3,14-2,99 (м, 0,5H), 2,68-2,51 (м, 0,5H), 2,30-2,12 (м, 0,5H), 2,11-1,92 (м, 3,5H), 1,78-1,38 (м, 4H), 1,23-1,11 (м, 1,5H), 1,09-0,94 (м, 1,5H); Хиральная ЖХ (метод А) $t_R = 12,35$ мин, $>98\%$ э.и. К раствору (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (50 г, 271 ммоль) в дихлорметане (500 мл) порциями добавляли тетрафторборат триэтилоксония (77 г, 407 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Медленно добавляли 7н раствор аммиака в метаноле (200 мл, 9,15 моль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимимидама (50 г) в виде розового твердого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии. К 5,4 М раствору метилата натрия в метаноле (99 мл, 535 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамид (49 г, 267 ммоль) в метаноле (400 мл) и диметилмалонате (61,4 мл, 535 ммоль). Смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь подкисляли (рН ~ 3) концентрированной хлористоводородной кислотой и концентрировали до меньшего объема. Остаток фильтровали через диоксид кремния (20% метанол в дихлорметане) и концентрировали, получая оранжевое масло. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 20% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 17%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (метод С): t_R 0,17 мин, 100%, МС (ESI) 252,1 (M+H) $^+$. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4,6-

дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 47,8 ммоль) в оксихлориде фосфора (80 мл, 858 ммоль) перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и дважды совместно упаривали с толуолом, получая желтое масло. Масло растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла. Масло очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 20% тетрагидрофурана в толуоле) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (1,5 г, 11%) в виде бесцветной смолы. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 7,95 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,85 - 4,72 (м, 1H), 4,69 - 4,62 (м, 1H), 4,23 - 4,13 (м, 1H), 4,07 - 3,98 (м, 1H), 3,97 - 3,88 (м, 1H), 3,00 - 2,89 (м, 1H), 2,81 - 2,67 (м, 1H), 2,09 - 1,72 (м, 7H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,25-1,14 (м, 3H), 1,12-1,05 (м, 2H); ЖХ-МС (метод В): t_R 3,34 мин, МС (ESI) 288,0 (M+H)⁺; Хиральная СВЭЖХ (Метод: А) t_R 2,54 мин, >95% ee и de. 2-трибутилстаннилпиразин (607 мг, 1,65 ммоль), 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (500 мг, 1,74 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (244 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 100°C под аргоном и перемешивали в течение 32 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном, содержащим 1% триэтиламина, и наносили на силикагель. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 40% ацетонитрила в дихлорметане, содержащем 1% триэтиламина) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 134 мг, 18%) в виде оранжевой смолы. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 9,46 - 9,41 (м, 1H), 8,80 - 8,76 (м, 1H), 8,65 - 8,59 (м, 1H), 8,33 - 8,29 (м, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 4,86-4,70 (м, 0,5H), 4,27-4,17 (м, 0,5H), 4,09-3,97 (м, 0,5H), 3,55-3,41 (м, 0,5 H), 3,06-2,98 (м, 0,5H), 2,88-2,82 (м, 0,5H), 2,10-1,90 (м, 6H), 1,89-1,76 (м, 0,5H), 1,75-1,61 (м, 1,5H), 1,29-1,20 (м, 1,5H), 1,17-1,10 (м, 1,5H); ЖХ-МС (метод С): t_R 1,81 мин, МС (ESI) 331,1 (M+H)⁺.

Синтетические процедуры для конечного продукта

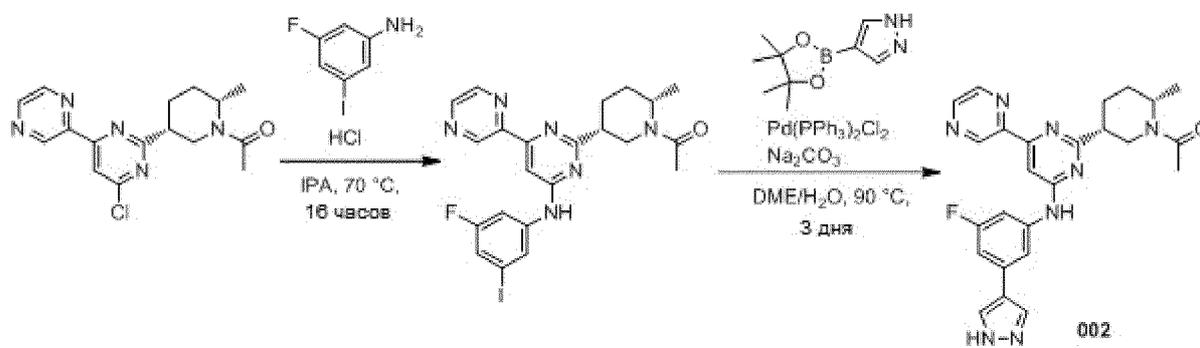
Пример 1: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**001**)



К смеси 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1** (4,64 г, 8,95 ммоль) в 2-пропанол (60 мл) добавляли 3-бром-5-фторанилин (2,21 г, 11,63 ммоль) и концентрированную хлористоводородную кислоту (1,49 мл, 17,90 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 дней, а затем при комнатной температуре в течение 1 дня. Смесь нейтрализовали до pH 7, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и концентрировали в вакууме. Остаток трижды экстрагировали этилацетатом и дважды смесью 10% метанола в дихлорметане. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и наносили на силикагель. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 10% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-бром-5-фторфенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (2,58 г, 56%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод C): t_R 2,02 мин, 94%, МС (ESI) 485,0 и 487,0 (M+H)⁺. В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-((3-бром-5-фторфенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (2,88 г, 5,70 ммоль) и 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (2,54 г, 6,84 ммоль) растворяли в сухом 1,4-диоксане (55 мл) и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,32 г, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 дней, давали остыть до комнатной температуры и наносили на силикагель. Полученную смесь на силикагеле дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 10% метанола в дихлорметане). Продукт дополнительно очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод A) и концентрировали в вакууме. Остаток трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили в вакууме. Полученный остаток очищали хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она

(соединение **001**, 1,21 г, 44%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,14 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 8,84 - 8,78 (м, 2H), 7,98 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,76 - 7,62 (м, 4H), 7,22 - 7,14 (м, 1H), 4,88 - 4,73 (м, 1H), 4,28 - 4,19 (м, 0,5H), 4,09 (дд, $J = 13,6, 4,1$ Гц, 0,5H), 3,75 - 3,66 (м, 3H), 3,57 - 3,47 (м, 0,5H), 3,02 - 2,89 (м, 1H), 2,85 - 2,74 (м, 0,5 H), 2,14 - 2,00 (м, 5H), 1,93 - 1,82 (м, 0,5H), 1,77 - 1,65 (м, 1,5H), 1,33 - 1,27 (м, 1,5), 1,19 - 1,13 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,45 мин, 97%, МС (ESI) 487,2 (M+H)⁺.

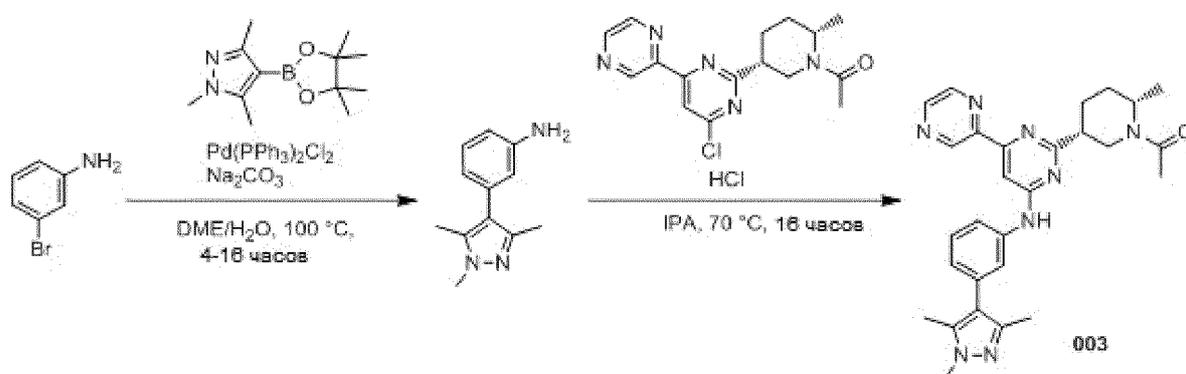
Пример 2: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**002**)



К смеси 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 457 мг, 1,38 ммоль) и 3-фтор-5-иоданилин (326 мг, 1,38 ммоль) в 2-пропанол (10 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,23 мл, 2,75 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли в воде, нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и наносили на силикагель. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 100% этилацетата в н-гептане) с последующей хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 10% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-иодфенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (403 мг, 47%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_R 2,20 мин, 86%, МС (ESI) 533,0 (M+H)⁺. В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-иодфенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (50 мг, 0,09 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (54,7 мг, 0,28 ммоль) и карбонат натрия (29,9 мг, 0,28 ммоль) растворяли в 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) и воде (0,33 мл) и добавляли комплексе

1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) и дихлорид-дихлорметана (7,67 мг, 9,39 мкмоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через материал С18, наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 10% метанола в дихлорметане). Продукт дополнительно очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 002**, 20,0 мг, ммоль, 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 13,06 (с, 1H), 10,13 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 9,56 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 8,91 - 8,70 (м, 2H), 8,33 - 7,82 (м, 2H), 7,73 - 7,61 (м, 3H), 7,21 - 7,09 (м, 1H), 4,88 - 4,72 (м, 1H), 4,28 - 4,18 (м, 0,5H), 4,18-4,01 (м, 0,5H), 3,53-3,43 (м, 0,5H), 3,01-2,89 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 0,5H), 2,13-2,00 (м, 5H), 1,93-1,82 (м, 0,5H), 1,78-1,63 (м, 1,5H), 1,31-1,23 (м Гц, 1,5H), 1,19-1,09 (м 1,5H); СВЭЖХ (метод А): *t*_R 1,44 мин, 99%, МС (ESI) 473,2 (M+H)⁺.

Пример 3: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**003**)

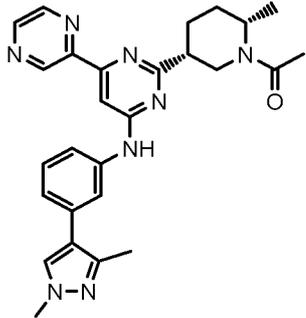
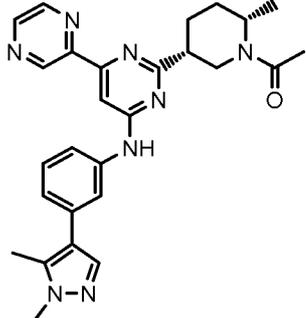


Смесь 3-броманилина (0,13 мл, 1,16 ммоль), 1,3,5-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (302 мг, 1,28 ммоль) и карбоната натрия (370 мг, 3,49 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (8 мл) и воде (2 мл) дегазировали аргоном в течение 5 минут. Добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (40,8 мг, 0,06 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 75% этилацетата в *n*-гептане) с

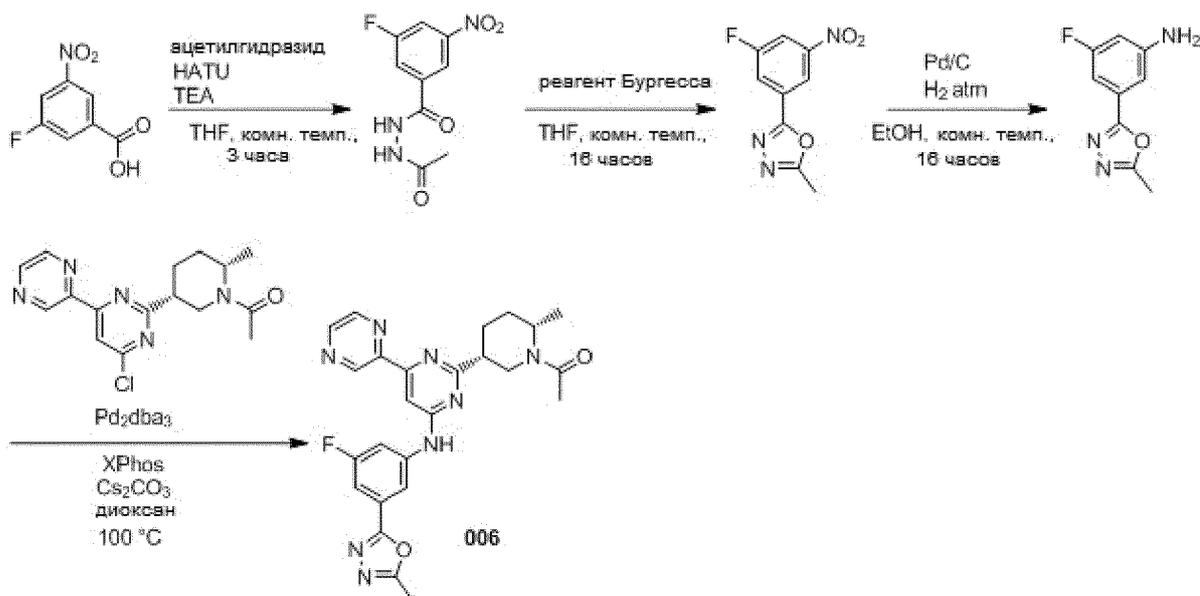
получением 3-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)анилина (100 мг, 43%) в виде желтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,05-6,99 (м, 1H), 6,48-6,42 (м, 2H), 6,38-6,33 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,09 (с, 3H). К смеси 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,25 ммоль) и 3-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)анилина (60,4 мг, 0,30 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,02 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, давали остыть до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле, очищали хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиразин-2-ил)-6-((3-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 003**, 68,2 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 9,94 (д, J 7,5 Гц, 1H), 9,55 (дд, J 13,0, 1,3 Гц, 1H), 8,98 - 8,65 (м, 2H), 7,87-7,71 (м, 1H), 7,66 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,62-7,50 (м, 1H), 7,43-7,35 (м, 1H), 6,94 (д, J = 7,5 Гц), 1H), 4,86-4,76 (м, 0,5H), 4,71-4,61 (м, 0,5H), 4,25-4,14 (м, 0,5H), 4,06-3,96 (м, 0,5H), 3,70 (с, 3H), 3,52 - 3,41 (м, 0,5H), 2,96 - 2,81 (м, 1H), 2,77 - 2,68 (м, 0,5H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,11 - 1,90 (м, 5H), 1,90-1,76 (м, 0,5H), 1,74-1,58 (м, 1,5H), 1,22-1,16 (м, 1,5H), 1,11-1,04 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,50 мин, 99%, МС (ESI) 497,4 (M+H) $^+$.

Следующие соединения были получены по методике, аналогичной методике, применявшейся в Примере 3, с использованием соответствующих исходных материалов, и их очищали с использованием метода обращенно-фазовой хроматографии А/В и/или препаративной СВКЖХ.

Соединение №	Структура и название соединения	Аналитические данные
--------------	---------------------------------	----------------------

004	 <p>1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,3- диметил-1H-пиразол-4- ил)фенил)амино)-6- (пиразин-2- ил)пиримидин-2 -ил)-2- метилпиперидин-1- ил)этан-1-он</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , смесь ротамеров) δ 9,93 (д, <i>J</i> 8,7 Гц, 1H), 9,56 (дд, <i>J</i> = 12,1, 1,3 Гц, 1H), 8,83 - 8,77 (м, 2H), 7,96 (д, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 7,87 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (д, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 7,58 - 7,47 (м, 1H), 7,36 (тд, <i>J</i> = 7,9, 2,4 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 4,87 - 4,70 (м, 1H), 4,28 - 4,17 (м, 0,5H), 4,06 - 3,98 (м, 0,5 H), 3,79 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 3H), 3,53-3,43 (м, 0,5H), 2,97-2,83 (м, 1H), 2,79-2,69 (м, 0,5H), 2,32 (с, 3H), 2,12 - 1,90 (м, 5H), 1,90 - 1,77 (м, 0,5H), 1,75 - 1,60 (м, 1,5H), 1,26 - 1,20 (м, 1,5H), 1,13 - 1,07 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t _R 1,36 мин, 100%, МС (ESI) 483,2 (M+H) ⁺ .
005	 <p>1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,5- диметил-1H-пиразол-4- ил)фенил)амино)-6- (пиразин-2- ил)пиримидин-2 -ил)-2- метилпиперидин-1- ил)этан-1-он</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , смесь ротамеров) δ 9,95 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 9,55 (дд, <i>J</i> = 13,5, 1,2 Гц, 1H), 8,83 - 8,76 (м, 2H), 7,96-7,85 (м, 1H), 7,66 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,38 (тд, <i>J</i> = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 4,86-4,76 (м, 0,5H), 4,75-4,67 (м, 0,5H), 4,26-4,16 (м, 0,5H), 4,07-3,98 (м, 0,5H), 3,79 (с, 3H), 3,53-3,43 (м, 0,5H), 2,97-2,83 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 0,5H), 2,41 (с, 3H), 2,13-1,92 (м, 5H), 1,92-1,77 (м, 0,5H), 1,75-1,60 (м, 1,5H), 1,26-1,18 (м, 1,5H), 1,13-1,05 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t _R 1,37 мин, 100%, МС (ESI) 483,2 (M+H) ⁺ .

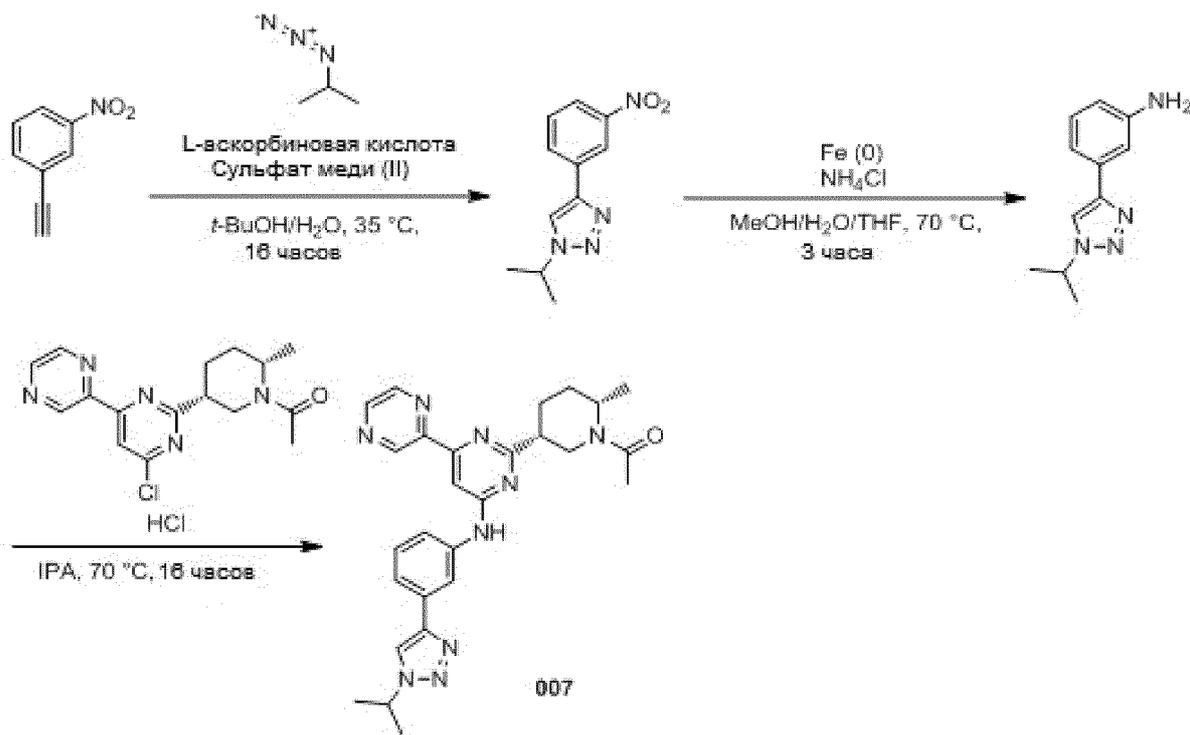
Пример 4: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (006)



К смеси 3-фтор-5-нитробензойной кислоты (200 мг, 1,08 ммоль) и ацетогидразида (96 мг, 1,30 ммоль) в сухом *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (249 мг, 1,30 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (14,71 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили в вакууме. Остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли гидроксид (метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония (643 мг, 2,70 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут и затем разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и наносили на силикагель. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 100% этилацетата в *n*-гептане) с получением 2-(3-фтор-5-нитрофенил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (131 мг, 54%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,53-8,47 (м, 1H), 8,44-8,37 (м, 1H), 8,32-8,25 (м, 1H), 2,63 (с, 3H); ЖХ-МС (метод А): t_R 1,73 мин, 99%, МС (ESI) 224,0 (M+H)⁺. В атмосфере азота 2-(3-фтор-5-нитрофенил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (130 мг, 0,58 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл), и добавляли 10% палладий на угле (50% чистоты, 12,40 мг, 0,06 ммоль). Затем вводили водород и смесь в атмосфере водорода перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали этанолом и фильтрат наносили на силикагель.

Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (от 0% до 10% метанола в дихлорметане) с получением 3-фтор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилина (76 мг, 68%), в виде темной смолы. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,05-7,00 (м, 1H), 6,82-6,75 (м, 1H), 6,55-6,47 (м, 1H), 5,87 (с, 2H), 2,56 (с, 3H). В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**промежуточное соединение 1**, 50 мг, 0,15 ммоль), 3-фтор-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)анилин (37,8 мг, 0,20 ммоль) и карбонат цезия (147 мг, 0,45 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (13,80 мг, 0,02 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (14,37 мг, 0,03 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали через материал C18, очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(5-метил-) 1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 006**, 40 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 10,42 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J = 14,4$ Гц, 1H), 8,85 - 8,78 (м, 2H), 8,38-8,30 (м, 1H), 8,06-7,95 (м, 1H), 7,68 (д, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 1H), 4,28 - 4,21 (м, 0,5H), 4,18 - 4,07 (м, 0,5H), 3,56 - 3,45 (м, 0,5H), 3,03 - 2,91 (м, 1H), 2,86 - 2,72 (м, 0,5H), 2,59 (с, 3H), 2,19 - 1,98 (м, 5H), 1,93 - 1,82 (м, 0,5H), 1,77 - 1,65 (м, 1,5H), 1,34 - 1,23 (м, 1,5H), 1,22 - 1,12 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод В): t_R 1,49 мин, 100%, МС (ESI) 489,2 (M+H) $^+$.

Пример 5: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**007**)

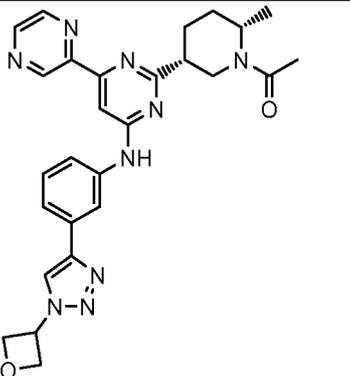


К смеси 3-нитрофенилацетилену (173 мг, 1,18 ммоль), натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (46,6 мг, 0,24 ммоль) и безводного сульфата меди(II) (37,5 мг, 0,24 ммоль) в смеси трет-бутанола (5 мл) и воду (5 мл) добавляли 2,5М раствор 2-азидопропана в N,N-диметилформамиде (0,47 мл, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 часов, и затем разбавляли водой и этилацетатом. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в н-гептане) с получением 1-изопропил-4-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (147,8 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,93 мин, 100%, МС (ESI) 233,1 (M+H)⁺. к перемешиваемому раствору хлорида аммония (102 мг, 1,90 ммоль) в воде (3 мл) добавляли железо (106 мг, 1,90 ммоль). Медленно добавляли суспензию 1-изопропил-4-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (147 мг, 0,63 ммоль) в смеси метанола (1,5 мл) и тетрагидрофурана (1,5 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, давали остыть до комнатной температуры, разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой декантировали, и процесс повторяли три раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и сушили в вакууме с получением 3-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (133 мг, 104%) в виде смолы желтого цвета, который далее использовали без дополнительной очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (с, 1H), 7,11 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,93 (дт, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 6,54-6,48 (м, 1H), 5,15 (с, 2H),

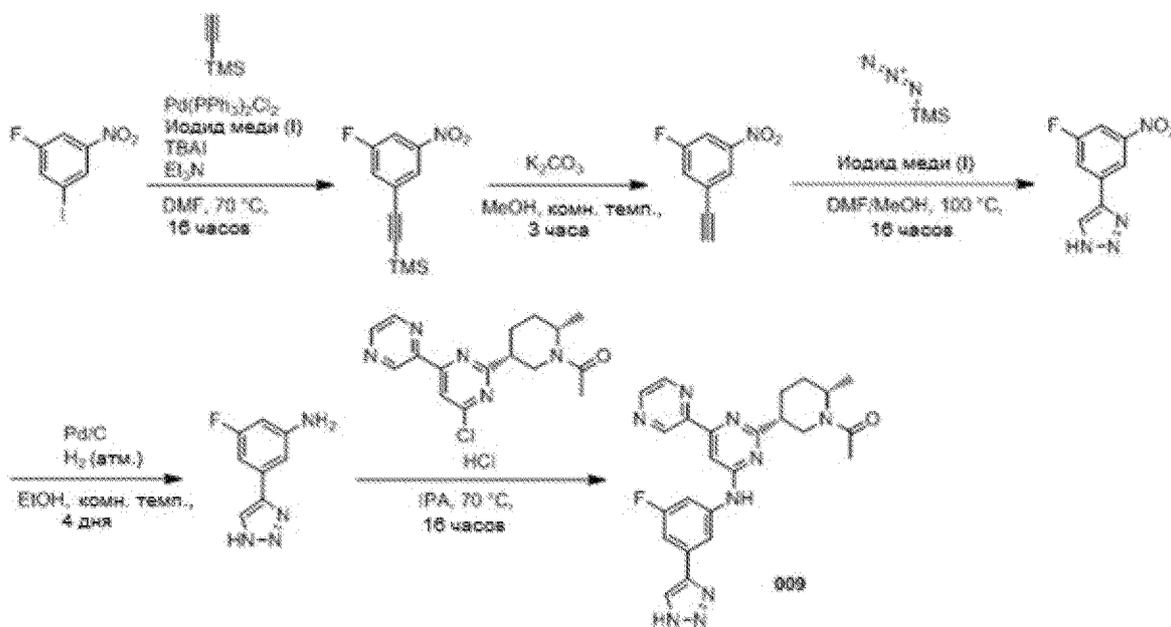
4,87-4,73 (м, 1H), 1,52 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H) ; ЖХ-МС (метод С): t_R 1,61 мин, 98%, МС (ESI) 203,1 (M+H)⁺. К смеси 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,25 ммоль) и 3-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (60,7 мг, 0,30 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,02 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, давали остыть до комнатной температуры и сушили в вакууме. Полученный остаток очищали хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол)-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 007**, 77,8 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6, смесь ротамеров) δ 10,01 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 8,83 - 8,77 (м, 2H), 8,62 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 7,71 - 7,61 (м, 2H), 7,54 - 7,38 (м, 2H), 4,93 - 4,74 (м, 2H), 4,26-4,17 (м, 0,5H), 4,14-4,02 (м, 0,5H), 3,55-3,46 (м, 0,5H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 0,5H), 2,18 - 1,95 (м, 5H), 1,91 - 1,78 (м, 0,5H), 1,76 - 1,61 (м, 1,5H), 1,54 (дд, $J = 6,7, 3,5$ Гц, 6H), 1,29 - 1,23 (м, 1,5H), 1,16 - 1,05 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,52 мин, 97%, МС (ESI) 498,4 (M+H)⁺.

Следующее соединение получали по методике, аналогичной методике, применявшейся в Примере 5, с использованием соответствующих исходных материалов, и его очищали с использованием метода обращенно-фазовой хроматографии А/В и/или препаративной СВКЖХ.

Соединение №	Структура и название соединения	Аналитические данные
-----------------	------------------------------------	----------------------

<p>008</p>	 <p>1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, смесь ротамеров) δ 10,04 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 9,60 - 9,53 (м, 1H), 8,85 (д, <i>J</i> = 9,8 Гц, 1H), 8,82 - 8,79 (м, 2H), 8,50 (с, 1H), 7,74 - 7,62 (м, 2H), 7,57 - 7,41 (м, 2H), 5,99 - 5,79 (м, 1H), 5,06 (т, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 5,02 - 4,92 (м, 2H), 4,88 - 4,74 (м, 1H), 4,29 - 4,16 (м, 0,5H), 4,11 - 4,02 (м, 0,5H), 3,56 - 3,47 (м, 0,5H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 0,5H), 2,17-1,96 (м, 5H), 1,85 (м, 0,5H), 1,76-1,63 (м, 1,5H), 1,31-1,25 (м, 1,5H), 1,18-1,02 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): <i>tr</i> 1,36 мин, 99%, МС (ESI) 512,4 (M+H)⁺.</p>
-------------------	---	--

Пример 6: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**009**)

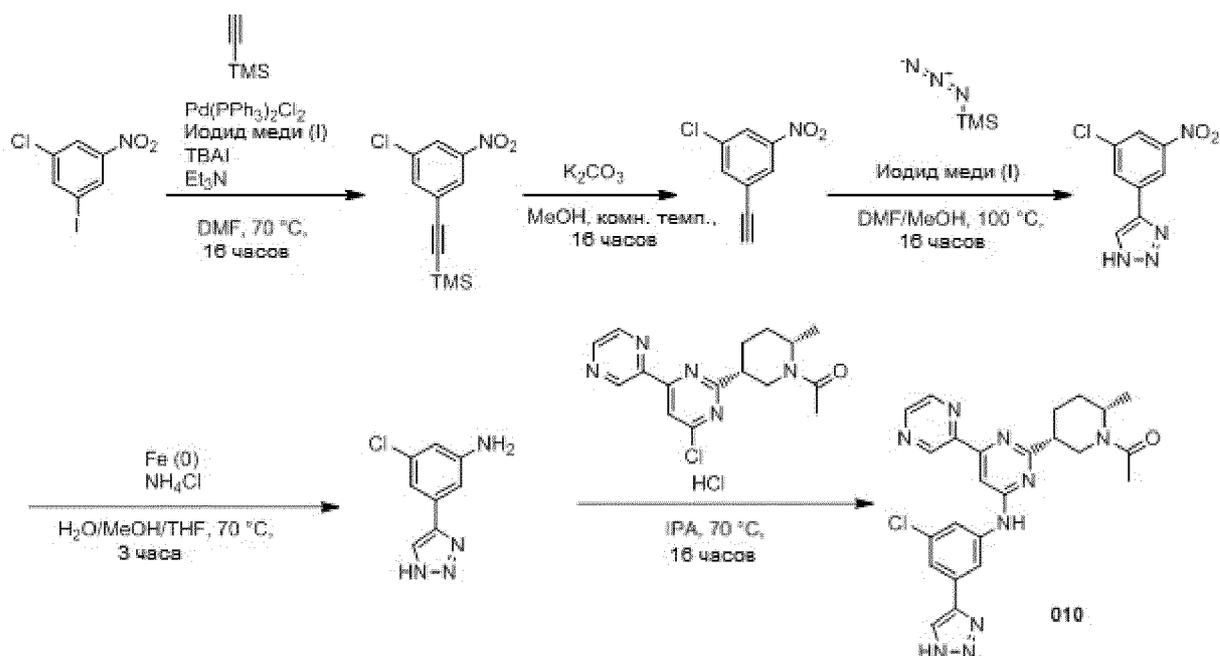


В атмосфере аргона в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) растворяли 1-фтор-3-йод-5-нитробензол (2 г, 7,49 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,26 г, 0,38 ммоль), йодид меди (I) (0,14 г, 0,75 ммоль), йодид тетрабутиламмония (0,55 г, 1,50 ммоль), триэтиламин (1,56 мл, 11,24 ммоль) и триметилсилилацетилен (1,81 мл, 12,73 ммоль).

Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 15% этилацетата в н-гептане) дважды, получая ((3-фтор-5-нитрофенил)этинил)триметилсилан (680 мг, 38%) в виде коричневой смолы. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,14-8,09 (м, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 0,28-0,26 (м, 9H). К раствору ((3-фтор-5-нитрофенил)этинил)триметилсилана (880 мг, 3,71 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли карбонат калия (256 мг, 1,85 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часа. Смесь концентрировали в вакууме с получением масла. Масло разбавляли диэтиловым эфиром и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая 1-этинил-3-фтор-5-нитробензол (514 мг, 84%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,12 (м, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 3,28 (с, 1H). В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 1-этинил-3-фтор-5-нитробензола (413 мг, 2,50 ммоль) в сухом *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и метаноле (2 мл) добавляли азидотриметилсилан (0,49 мл, 3,75 ммоль) и иодид меди(I) (23,82 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, давали остыть до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в н-гептане) с получением 4-(3-фтор-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (460 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 15,50 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,59 - 8,53 (м, 1H), 8,26 - 8,19 (м, 1H), 8,14 - 8,07 (м, 1H). К перемешиваемому раствору 4-(3-фтор-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (460 мг, 2,21 ммоль) в этаноле (30 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на угле. (50% чистоты, 47,0 мг, 0,22 ммоль). Затем вводили водород и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 6 дней. Смесь фильтровали через целит, и осадок на фильтре промывали этанолом. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 60% этилацетата в н-гептане), получая 3-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (309 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 15,11 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,95

- 6,89 (м, 1H), 6,78 - 6,70 (м, 1H), 6,34 - 6,26 (м, 1H), 5,55 (с, 2H). ЖХ-МС (метод А): t_R 1,11 мин, 87%, МС (ESI) 179,0 (M+H)⁺. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,30 ммоль) и 3-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (64,4 мг, 0,36 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,05 мл, 0,51 ммоль), и смесь нагревали при 70°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме, очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод А) и лиофилизировали, получая 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**соединение 009**, 88 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 15,18 (с, 1H), 10,25 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J = 14,5$ Гц, 1H), 8,87 - 8,78 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 7,91 - 7,82 (м, 1H), 7,68 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 4,89-4,79 (м, 0,5H), 4,79-4,65 (м, 0,5H), 4,28-4,18 (м, 0,5H), 4,14-4,06 (м, 0,5H), 3,54-3,45 (м, 0,5H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 0,5H), 2,17-1,95 (м, 5H), 1,94-1,79 (м, 0,5H), 1,77-1,64 (м, 1,5H), 1,32-1,24 (м, 1,5H), 1,19-1,04 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,29 мин, 96%, МС (ESI) 474,2 (M+H)⁺; Хиральная СВКЖХ (метод D): t_R 3,45 мин, 97%, МС (ESI) 474,1 (M+H)⁺.

Пример 7: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**010**)

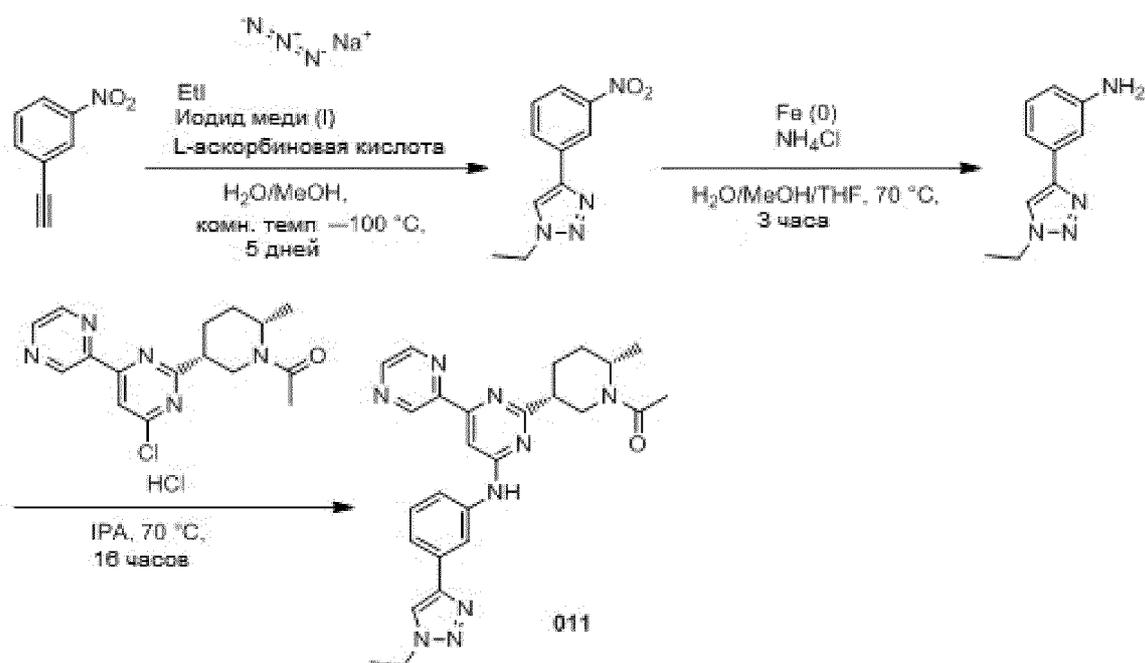


В атмосфере аргона растворяли 1-бром-3-хлор-5-нитробензол (1,24 г, 5,24 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (40 мл), и добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II)

(0,18 г, 0,26 ммоль), йодид меди (I) (0,10 г, 0,52 ммоль), йодид тетрабутиламмония (0,39 г, 1,05 ммоль), триэтиламин (1,09 мл, 7,87 ммоль) и триметилсилилацетилен (1,27 мл, 8,92 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 10% этилацетата в *n*-гептане) с получением ((3-хлор-5-нитрофенил)этинил)триметилсилана (1,0 г, 75%) в виде смолы коричневого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,16 (м, 1H), 8,16-8,10 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 0,30-0,25 (м, 9H); ГХ-МС (метод С): t_r 4,18 мин, 94%, МС (EI) 238,1 (М). К раствору ((3-хлор-5-нитрофенил)этинил)триметилсилана (1,0 г, 3,94 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли карбонат калия (0,27 г, 1,97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали в вакууме с получением масла. Масло разбавляли диэтиловым эфиром и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-хлор-3-этинил-5-нитробензола (700 мг, 98%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-8,17 (м, 2H), 7,80-7,74 (м, 1H), 3,28 (с, 1H). В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 1-хлор-3-этинил-5-нитробензола (700 мг, 3,86 ммоль) в сухом *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и метаноле (3 мл) добавляли азидотриметилсилан (0,76 мл, 5,78 ммоль) и йодид меди(I) (47 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов, давали остыть до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в *n*-гептане), получая 4-(3-хлор-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол (650 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_r 1,64 мин, 95%, МС (ESI) 225,0 (M+H)⁺. К перемешиваемому раствору хлорида аммония (214 мг, 4,01 ммоль) в воде (6 мл) добавляли порошок железа (224 мг, 4,01 ммоль). Затем медленно добавляли суспензию 4-(3-хлор-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (300 мг, 1,34 ммоль) в метаноле (3 мл) и тетрагидрофуране (3 мл), и смесь перемешивали. перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли водой и этилацетатом и перемешивали в течение 15 минут. Органический слой декантировали, и процесс повторяли три раза. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-

ил)анилина (143 мг, 55%) в виде смолы желтого цвета. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 15,12 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,07 - 7,01 (м, 1H), 7,01 - 6,96 (м, 1H), 6,59 - 6,54 (м, 1H), 5,55 (с, 2H); ЖХ-МС (метод С): t_{R} 1,41 мин, 87%, МС (ESI) 195,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (промежуточное соединение **1**, 100 мг, 0,25 ммоль) и 3-хлор-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (58,4 мг, 0,30 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,02 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, давали остыть до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) с последующей препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод A) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-хлор-5-) (1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (соединение **010**, 50 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 15,17 (шир. с, 1H), 10,23 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 9,56 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 8,88-8,79 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,22 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,15-8,05 (м, 1H), 7,68 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 4,90 - 4,79 (м, 0,5H), 4,76 - 4,64 (м, 0,5H), 4,27 - 4,19 (м, 0,5H), 4,12 - 3,99 (м, 0,5H), 3,54 - 3,45 (м, 0,5H), 3,04-2,89 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 0,5H), 2,14-2,00 (м, 5H), 1,93-1,79 (м, 0,5H), 1,77-1,62 (м, 1,5H), 1,34-1,27 (м, 1,5H), 1,21-1,12 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод A): t_{R} 1,36 мин, 99%, МС (ESI) 490,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

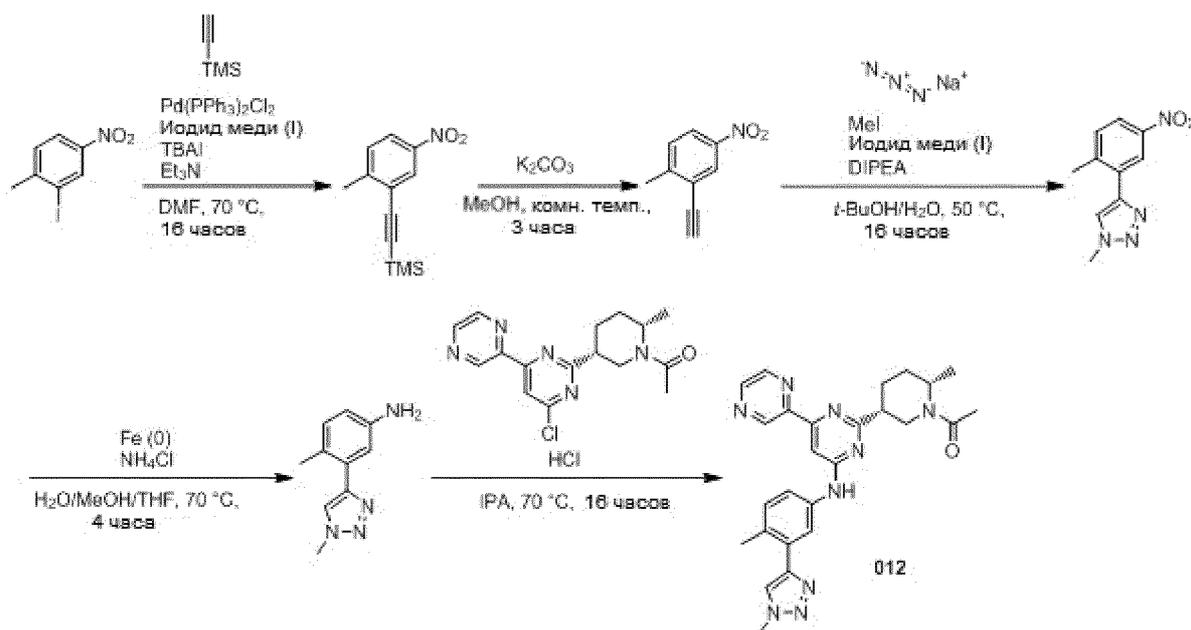
Пример 8: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**011**)



К перемешиваемому раствору 3-нитрофенилацетилена (500 мг, 3,40 ммоль), азида натрия (265 мг, 4,08 ммоль), натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (673 мг, 3,40 ммоль) и этилиодида (0,33 мл, 4,08 ммоль) в метаноле (15 мл) и воде, добавляли иодид меди(I) (32,4 мг, 0,17 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 дней с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в воде, этилацетате и насыщенном водном растворе хлорида аммония. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои дважды промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-4-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (427 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,89 (с, 1H), 8,68 - 8,61 (м, 1H), 8,34 - 8,25 (м, 1H), 8,24 - 8,14 (м, 1H), 7,81 - 7,67 (м, 1H), 4,47 (к, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,51 (т, $J=7,3$ Гц, 3H); ЖХ-МС (метод С): t_R 1,69 мин, 90%, МС (ESI) 219,1 (M+H) $^+$. К перемешиваемому раствору смеси хлорида аммония (314 мг, 5,87 ммоль) и порошка железа (328 мг, 5,87 ммоль) в воде (10 мл) добавляли суспензию 1-этил-4-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (427 мг, 1,96 ммоль) в смеси метанола (5 мл) и тетрагидрофурана (5 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 3 часов, давали остыть до комнатной температуры, и органический растворитель удаляли в вакууме. Остаток перемешивали с этилацетатом в течение 15 минут, органический слой декантировали, и процесс повторяли дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (357 мг, 88%) в виде коричневой смолы. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,41 (с, 1H), 7,16 - 7,00 (м, 2H), 6,92 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,0$ Гц), 1H), 5,17 (с, 2H), 4,40 (к, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,47 (т, $J=7,3$ Гц, 3H); ЖХ-МС (метод С): t_R 1,39 мин, 88%, МС (ESI) 189,1 (M+H) $^+$. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,25 ммоль) и 3-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (64,2 мг, 0,30 ммоль) в 2-пропанол (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,02 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, давали достичь комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 011**, 72,2 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 10,01 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 9,56 (дд, $J=11,5, 1,0$ Гц, 1H), 8,84

- 8,77 (м, 2H), 8,57 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,54 - 7,39 (м, 2H), 4,87 - 4,76 (м, 1H), 4,44 (р, $J = 7,3$ Гц, 2H), 4,28-4,15 (м, 0,5H), 4,13-4,03 (м, 0,5H), 3,57-3,45 (м, 0,5H), 3,00-2,85 (м, 1H), 2,82-2,72 (м, 0,5H), 2,16-1,98 (м, 5H), 1,91-1,80 (м, 0,5H), 1,77-1,59 (м, 1,5H), 1,49 (тд, $J = 7,3, 1,5$ Гц, 3H), 1,31-1,22 (м, 1,5H), 1,17-1,09 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,45 мин, 99%, МС (ESI) 484,4 (M+H)⁺; Хиральная СВКЖХ (метод D): t_R 3,00 мин, 99%, МС (ESI) 484,2 (M+H)⁺.

Пример 9: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((4-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**012**)

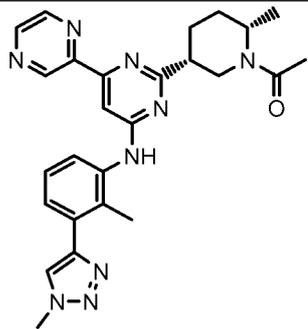


В атмосфере аргона в сухом *N,N*-диметилформамиде (15 мл) растворяли 2-йод-1-метил-4-нитробензол (1,17 г, 4,43 ммоль), и добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,16 г, 0,22 ммоль), йодид меди(I) (0,08 г, 0,44 ммоль), йодид тетрабутиламмония (0,33 г, 0,89 ммоль), триэтиламин (0,92 мл, 6,64 ммоль) и триметилсилилацетилен (1,07 мл, 7,53 ммоль). Смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученное темное масло наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 10% этилацетата в *n*-гептане) с получением триметил((2-метил-5-нитрофенил)этинил)силана (596 мг, 95%) в виде темно-желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 0,34-0,27 (м, 9H). К раствору триметил((2-метил-5-нитрофенил)этинил)силана (596 мг, 2,55 ммоль) в метаноле

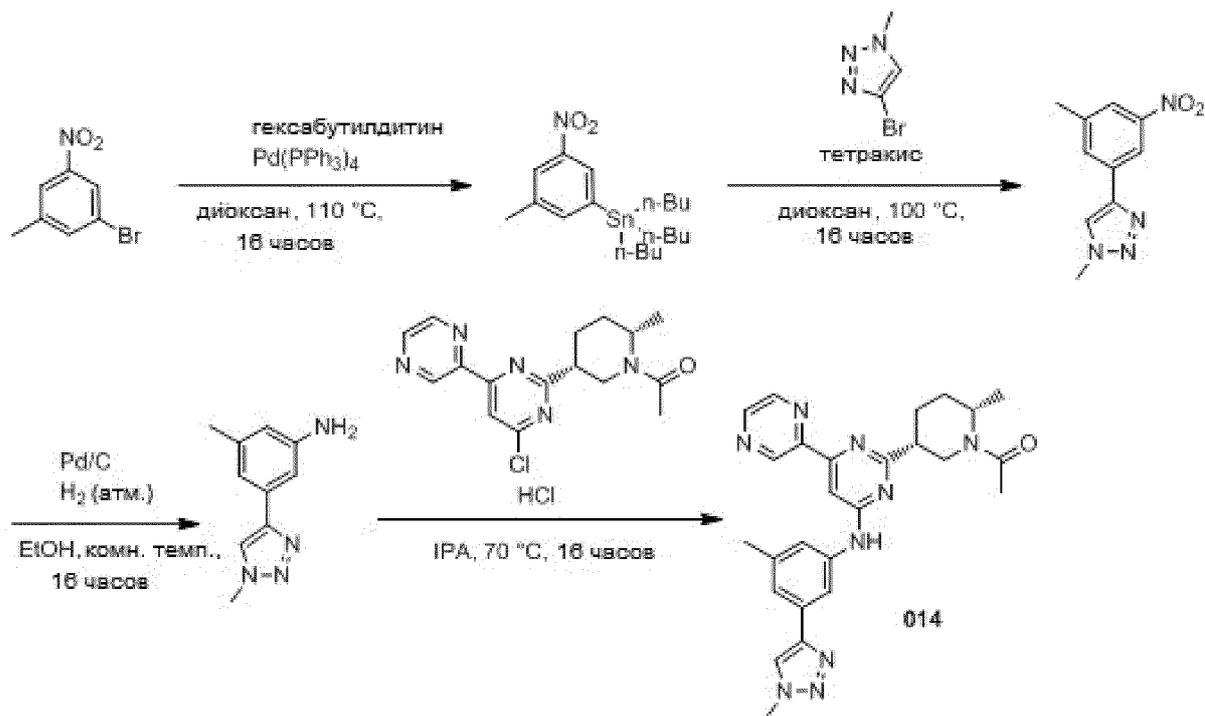
(25 мл) добавляли карбонат калия (177 мг, 1,28 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением масла. Масло разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 10% этилацетата в *n*-гептане) с получением 2-этинил-1-метил-4-нитробензола (156 мг, 38%) в виде желтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,41 (с, 1H), 2,55 (с, 3H). К раствору 2-этинил-1-метил-4-нитробензола (156 мг, 0,97 ммоль) в воде (2 мл) и трет-бутаноле (2 мл) добавляли иодметан (0,05 мл, 0,78 ммоль), азид натрия (50,7 мг, 0,78 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,78 ммоль) и йодид меди(I) (13,53 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяли, и водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 75% этилацетата в *n*-гептане) с получением 1-метил-4-(2-метил-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (75,6 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,59 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J = 8,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,44 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,22 (с, 3H), 2,61 (с, 3H). К раствору 1-метил-4-(2-метил-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (75 мг, 0,34 ммоль) в метаноле (1,5 мл) и тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли воду (3 мл), хлорид аммония (55,2 мг, 1,03 ммоль) и железо (57,6 мг, 1,03 ммоль). Смесь нагревали при 70°С в течение 4 часов и затем концентрировали в вакууме. Водный остаток перемешивали с этилацетатом в течение 15 минут, органический слой декантировали, и процесс повторяли дважды. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 4-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (56,9 мг, 88%) в виде коричневой смолы. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (с, 1H), 7,02 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 8,1, 2,5$ Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,08 (с, 3H), 2,23 (с, 3H). К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пирозин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 80 мг, 0,24 ммоль) и 4-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (54,5 мг, 0,29 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл)) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту, и смесь перемешивали при 70°С в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме, очищали препаративной

обращенно-фазовой хроматографией (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((4-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 012**, 49,1 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 9,93 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 9,54 (дд, $J = 12,3, 1,1$ Гц, 1H), 8,82 - 8,76 (м, 2H), 8,37-8,22 (м, 2H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,29 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,87-4,76 (м, 0,5H), 4,77-4,66 (м, 0,5 H), 4,26-4,15 (м, 0,5H), 4,14-4,08 (м, 3H), 4,06-3,98 (м, 0,5H), 3,52-3,40 (м, 0,5H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,80 - 2,68 (м, 0,5H), 2,43 - 2,36 (м, 3H), 2,13 - 1,91 (м, 5H), 1,89 - 1,77 (м, 0,5H), 1,75 - 1,59 (м, 1,5H), 1,26 - 1,20 (м, 1,5H), 1,15 - 1,01 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_r 1,42 мин, 99%, МС (ESI) 484,4 (M+H)⁺.

Следующее соединение получали по методике, аналогичной методике, применявшейся в Примере 9, с использованием соответствующих исходных материалов, и его очищали с использованием метода обращенно-фазовой хроматографии А/В и/или препаративной СВКЖХ.

Соединение №	Структура и название соединения	Аналитические данные
013	 <p>1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метил-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p>	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , смесь ротамеров) δ 9,54 (дд, $J = 11,9, 1,4$ Гц, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,80 - 8,70 (м, 2H), 8,37 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,59 - 7,43 (м, 2H), 7,34 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,86 - 4,74 (м, 0,5H), 4,77 - 4,66 (м, 0,5H), 4,24 - 4,15 (м, 0,5H), 4,12 (с, 3H), 4,08 - 3,98 (м, 0,5H), 3,49 - 3,40 (м, 0,5H), 2,91 - 2,74 (м, 1H), 2,70 - 2,58 (м, 0,5H), 2,35-2,26 (м, 3H), 2,08-1,88 (м, 5H), 1,87-1,73 (м, 0,5H), 1,72-1,59 (м, 1,5H), 1,26-1,20 (м, 1,5H), 1,15 - 1,01 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_r 1,34 мин, 98%, МС (ESI) 484,4 (M+H) ⁺ .

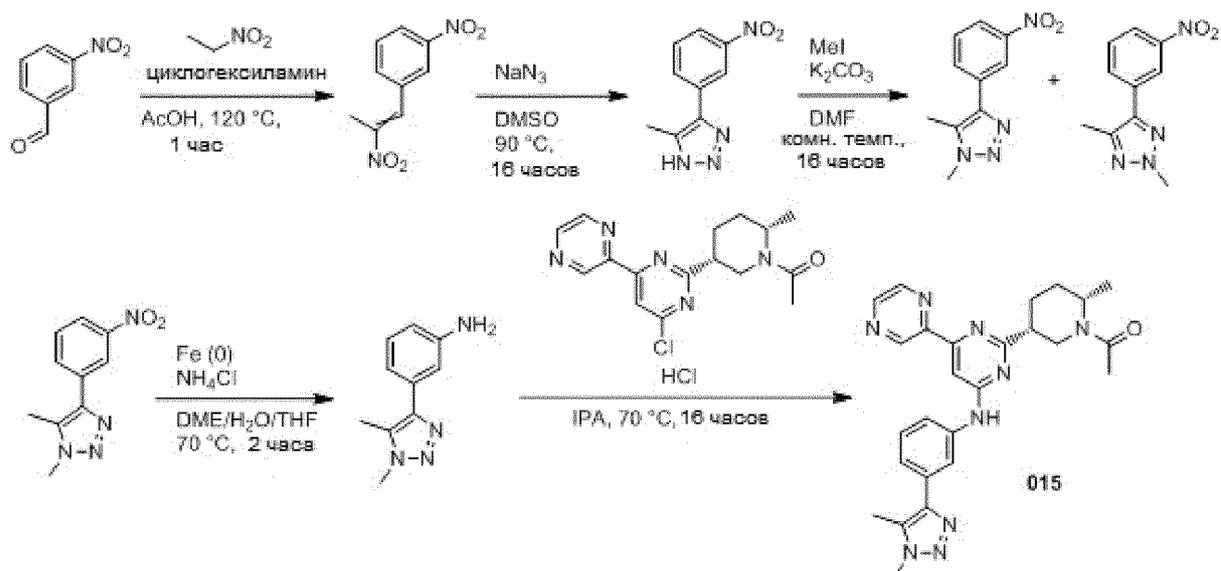
Пример 10: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**014**)



В атмосфере аргона к раствору 3-бром-5-нитротолуола (1 г, 4,63 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (20 мл) добавляли гекса-*n*-бутилдитин (11,57 мл, 23,14 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1,07 г, 0,93 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через диоксид кремния и концентрировали в вакууме с получением темного масла. Полученное темное масло наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в *n*-гептане) с получением трибутил(3-метил-5-нитрофенил)станнана (1,3 г, 66%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,15 - 8,02 (м, 1H), 7,95 - 7,90 (м, 1H), 7,61 - 7,48 (м, 1H), 2,48 - 2,40 (м, 3H), 1,78 - 1,43 (м, 6H), 1,43-1,21 (м, 6H), 1,21-0,99 (м, 6H), 0,99-0,80 (м, 9H). В атмосфере аргона в сухом 1,4-диоксане (15 мл) растворяли трибутил(3-метил-5-нитрофенил)станнан (1,3 г, 3,05 ммоль) и 4-бром-1-метил-1,2,3-триазол (0,49 г, 3,05 ммоль). Затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,71 г, 0,61 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором фторида калия. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои дважды промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и наносили на силикагель. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в *n*-гептане) с получением 1-метил-4-(3-метил-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (590 мг, 40%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_r 1,84 мин, 62%, МС (ESI) 219,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. В атмосфере аргона в этаноле (20 мл)

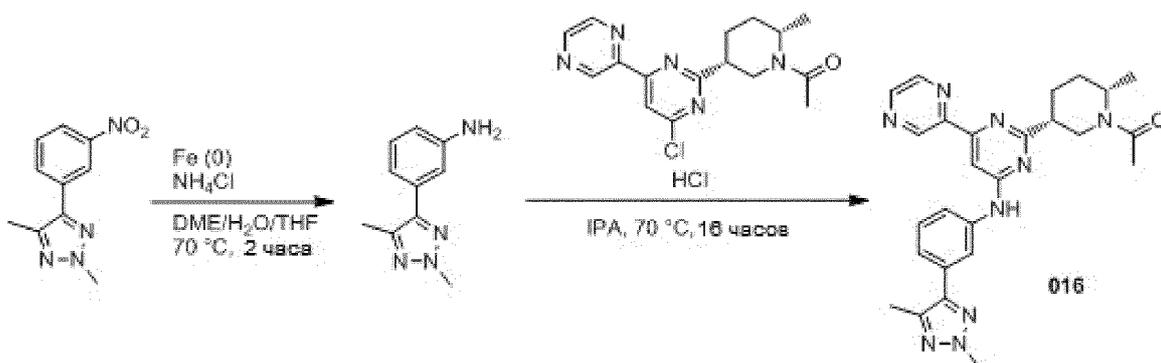
растворяли 1-метил-4-(3-метил-5-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол (590 мг, 1,07 ммоль) и 10% палладий на угле (50% чистота, 227 мг, 0,11 ммоль). Вводили водород и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали этанолом и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 5% метанола в дихлорметане) с получением 3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (122 мг, 61%) в виде вязкого желтоватого масла. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,40 мин, 94%, МС (ESI) 198,1 (M+H)⁺. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,30 ммоль) и 3-метил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (68,1 мг, 0,36 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,05 мл, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, давали остыть до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод А) с последующей очисткой хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-) метил-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 014**, 46,8 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 9,95 (д, *J* = 5,3 Гц, 1H), 9,59 - 9,50 (м, 1H), 8,87 - 8,77 (м, 2H), 8,47 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 20,8 Гц, 1H), 4,87 - 4,77 (м, 1H), 4,28-4,15 (м, 0,5H), 4,13-4,02 (м, 3,5H), 3,55-3,46 (м, 0,5H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,84-2,71 (м, 0,5H), 2,41-2,34 (м, 3H), 2,15-1,96 (м, 5H), 1,93-1,78 (м, 0,5H), 1,77-1,56 (м, 1,5H), 1,34-1,26 (м, 1,5H), 1,19-1,07 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,44 мин, 100%, МС (ESI) 484,4 (M+H)⁺.

Пример 11: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**015**) и 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(2,5-диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**016**)



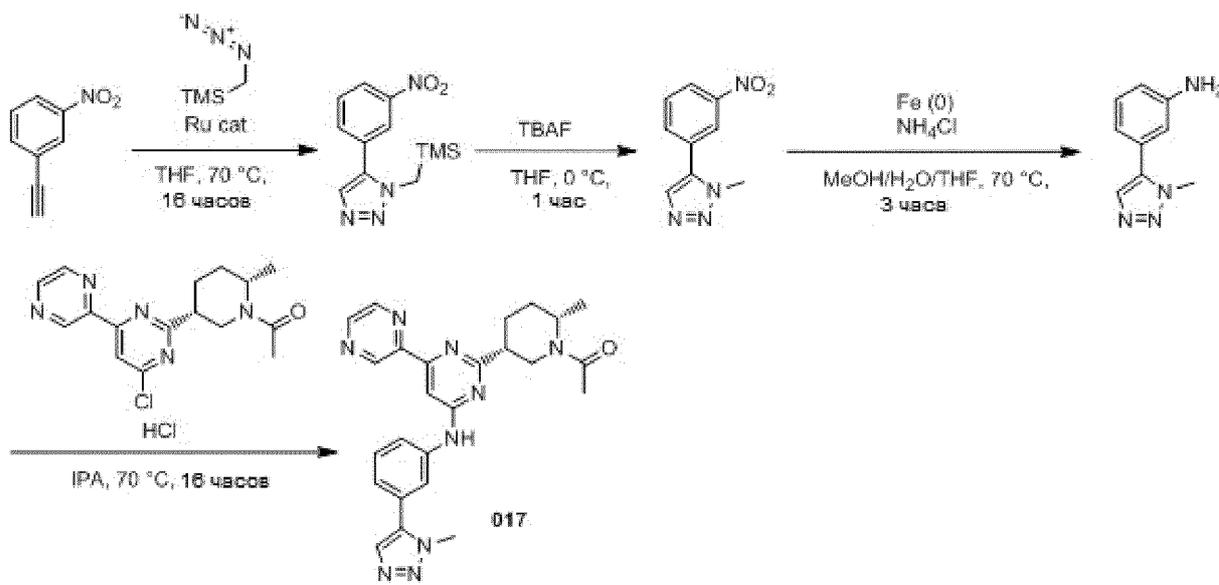
В микроволновый флакон загружали 3-нитробензальдегид (2,5 г, 16,54 ммоль), циклогексиламин (2,08 мл, 18,20 ммоль) и нитроэтан (2,39 мл, 33,1 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл), и смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои трижды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% дихлорметана в н-гептане) с получением 1-нитро-3-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензола (2,88 г, 80%) в виде ярко-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , *E/Z*-смесь) δ 8,33 - 8,26 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,77 - 7,71 (м, 1H), 7,71 - 7,64 (м, 1H), 2,51 - 2,46 (м, 3H); ЖХ-МС (метод А): t_{R} 1,96 мин, 95%, МС (ESI) 209,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Раствор 1-нитро-3-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензола (2,88 г, 13,17 ммоль) и азидата натрия (1,3 г, 20,00 ммоль) в диметилсульфоксиде (30 мл) нагревали при 90°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл). Выпадало мелкодисперсное белое твердое вещество, которое растирали при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой и сушили в течение 16 часов в вакуумной печи при 40°C, получая 5-метил-4-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол (2,12 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 15,07 (с, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 8,22 (дд, $J = 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H); ЖХ-МС (метод А): t_{R} 1,71 мин, 96%, МС (ESI) 205,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. К раствору 5-метил-4-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (500 мг, 2,45 ммоль) в сухом *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (440 мг, 3,18 ммоль) и иодметан (0,20 мл, 3,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали в вакууме, разбавляли дихлорметаном, перемешивали при комнатной температуре в течение

10 минут и фильтровали через песок. Фильтрат очищали колоночной хроматографией (от 0% до 50% этилацетата в н-гептане) с получением 1,5-диметил-4-(3-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазола (173 мг, 32%) и 2,4-диметил-5-(3-нитрофенил)-2Н-1,2,3-триазола (299 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. 1,5-диметил-4-(3-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазол: ЖХ-МС (метод С): t_R 1,77 мин, 98%, МС (ESI) 219,0 (M+H)⁺. 2,4-диметил-5-(3-нитрофенил)-2Н-1,2,3-триазол: ЖХ-МС (метод С): t_R 1,97 мин, 100%, МС (ESI): 219,0 (M+H)⁺. К смеси хлорида аммония (167 мг, 3,12 ммоль) и порошка железа в воде (8 мл) добавляли раствор 1,5-диметил-4-(3-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазола (170 мг, 0,78 ммоль) в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (4 мл). Суспензию перемешивали при 70°C в течение 2 часов, и органический растворитель удаляли в вакууме. Водный раствор перемешивали с этилацетатом в течение 10 минут, органический слой декантировали, и процесс повторяли дважды. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-(1,5-диметил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (153 мг, 104%) в виде коричневой смолы, который далее использовали без дополнительной очистки. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,08 (т, $J = 7,8$ Гц, 1Н), 6,95 - 6,90 (м, 1Н), 6,78 (д, $J = 7,5$ Гц, 1Н), 6,55 - 6,50 (м, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н); ЖХ-МС (метод С): t_R 1,36 мин, 97%, МС (ESI) 189,1 (M+H)⁺. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,30 ммоль) и 3-(1,5-диметил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (68,1 мг, 0,36 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,05 мл, 0,51 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, концентрировали в вакууме и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод А) с последующей хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D), и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(1,5-диметил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 0,15**, 58,5 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,03 (д, $J = 5,1$ Гц, 1Н), 9,56 (дд, $J = 13,4, 1,2$ Гц, 1Н), 8,83 - 8,77 (м, 2Н), 8,26 (с, 0,5Н), 8,20 (с, 0,5Н), 7,78 - 7,68 (м, 1Н), 7,67 (д, $J = 2,1$ Гц, 1Н), 7,49 - 7,41 (м, 1Н), 7,38 - 7,32 (м, 1Н), 4,88 - 4,77 (м, 0,5Н), 4,73 - 4,66 (м, 0,5Н), 4,27 - 4,15 (м, 0,5Н), 4,08 - 4,01 (м, 0,5Н), 3,99 (с, 3Н), 3,53-3,48 (м, 0,5Н), 2,99-2,84 (м, 1Н), 2,78-2,69 (м, 0,5Н), 2,50 (с, 3Н), 2,15-1,91 (м, 5Н), 1,90-1,76 (м, 0,5Н), 1,75-1,63 (м, 1,5Н), 1,29-1,21 (м, 1,5Н), 1,16-1,05 (м, 1,5Н); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,39 мин, 100%, МС (ESI) 484,4 (M+H)⁺.



2,4-диметил-5-(3-нитрофенил)-2Н-1,2,3-триазол превращался в 1-((2S,5R)-5-(4-((3-(2,5-диметил)-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**соединение 016**) следуя процедурам, аналогичным, как при получении **соединения 015**. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 10,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 9,56 (дд, $J = 13,7, 1,1$ Гц, 1H), 8,83 - 8,77 (м, 2H), 8,33 (с, 0,5H), 8,27 (с, 0,5H), 7,75-7,64 (м, 2H), 7,45 (тд, $J = 7,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,88-4,77 (м, 0,5H), 4,76-4,68 (м, 0,5H), 4,26-4,16 (м, 0,5H), 4,09-3,99 (м, 3,5H), 3,55-3,47 (м, 0,5H), 3,01-2,86 (м, 1H), 2,81-2,69 (м, 0,5H), 2,45 (с, 3H), 2,17-1,93 (м, 5H), 1,91-1,76 (м, 0,5H), 1,75 - 1,63 (м, 1,5H), 1,27-1,19 (м, 1,5H), 1,15-1,08 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,57 мин, 100%, МС (ESI) 484,4 (M+H) $^+$.

Пример 12: синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)амино) -6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**017**)

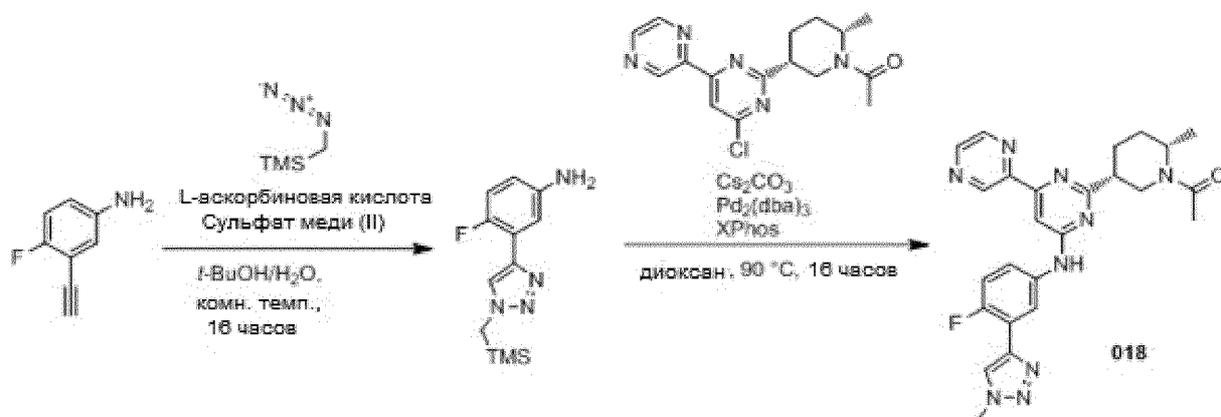


Смесь 3-нитрофенилацетилена (500 мг, 3,40 ммоль), триметилсилилметилазида (0,56 мл, 3,74 ммоль) и хлор(пентаметилциклопентадиенил)бис(трифенилфосфин)рутения(II) (276 мг, 0,34 ммоль)

в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (20-50% этилацетата в н-гептане) с получением 5-(3-нитрофенил)-1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазола (614 мг, 65%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (метод С): t_R 2,07 мин, 100%, МС (ESI) 277,1 (M+H)⁺. Раствор 5-(3-нитрофенил)-1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазола (710 мг, 2,57 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали до 0°C с помощью ледяной бани и медленно добавляли 1M фторид тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (2,57 мл, 2,57 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, гасили водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в н-гептане) с получением 1-метил-5-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (289 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,68 мин, 99%, МС (ESI) 205,1 (M+H)⁺. К смеси порошка железа (237 мг, 4,25 ммоль) и хлорида аммония (227 мг, 4,25 ммоль) в воде (30 мл) медленно добавляли суспензию 1-метил-5-(3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазола (289 мг, 1,42 ммоль) в метаноле (10 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, смеси давали остыть до комнатной температуры и органический растворитель удаляли в вакууме. Красную суспензию разбавляли водой и этилацетатом, и перемешивали в течение 15 минут. Органический слой декантировали, и процесс повторяли дважды. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток выпаривали совместно с дихлорметаном, получая 3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)анилин (232 мг, 94%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,29 мин, 95%, МС (ESI) 175,1 (M+H)⁺. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,30 ммоль) и 3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)анилина (70,9 мг, 0,41 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,05 мл, 0,51 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме, очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод А) с последующей хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 017**, 48,6 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,13 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 9,56 (дд, *J* = 13,2, 1,2 Гц, 1H), 8,84 - 8,77 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (д, *J* = 2,2

Гц, 1H), 7,78 - 7,72 (м, 1H), 7,68 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,54 (тд, $J = 7,9$), 2,5 Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,87 - 4,75 (м, 0,5H), 4,75 - 4,67 (м, 0,5H), 4,24 - 4,16 (м, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 4,07-3,95 (м, 0,5H), 3,48-3,39 (м, 0,5H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,79-2,70 (м, 0,5H), 2,11-1,92 (м, 5H), 1,91-1,75 (м, 0,5H), 1,71-1,59 (м, 1,5H), 1,28-1,17 (м, 1,5H), 1,13-1,04 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод А): t_R 1,36 мин, 100%, МС (ESI) 470,2 (M+H)⁺.

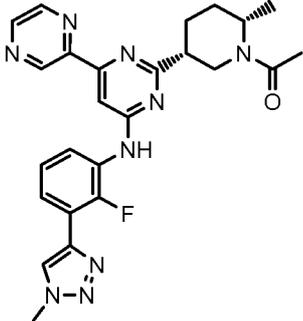
Пример 13: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((4-фтор-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (018)

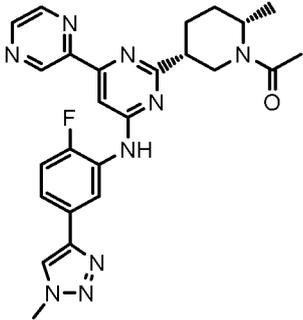


К суспензии 3-этинил-4-фторанилина (50 мг, 0,37 ммоль), натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (36,6 мг, 0,19 ммоль) и сульфата меди(II) (14,76 мг, 0,09 ммоль) в трет-бутаноле (1 мл) и воде (1 мл), добавляли триметилсилилметилазид (0,06 мл, 0,37 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, и остаток промывали метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-фтор-3-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (98 мг, 100%) в виде смолы желтого цвета, который использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (метод А): t_R 1,72 мин, 92%, МС (ESI) 265,1 (M+H)⁺. В атмосфере аргона в сухом 1,4-диоксане (4 мл) суспендировали 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**промежуточное соединение 1**, 80 мг, 0,24 ммоль), 4-фтор-3-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (98 мг, 0,37 ммоль) и карбонат цезия (157 мг, 0,48 ммоль). Затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (22,99 мг, 0,05 ммоль) и трис(бензилиденацетон)дипалладий(0) (22,08 мг, 0,02 ммоль), и смесь нагревали при 90°C. в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли метанолом и фильтровали через целит, который промывали метанолом, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в тетрагидрофуране (4 мл),

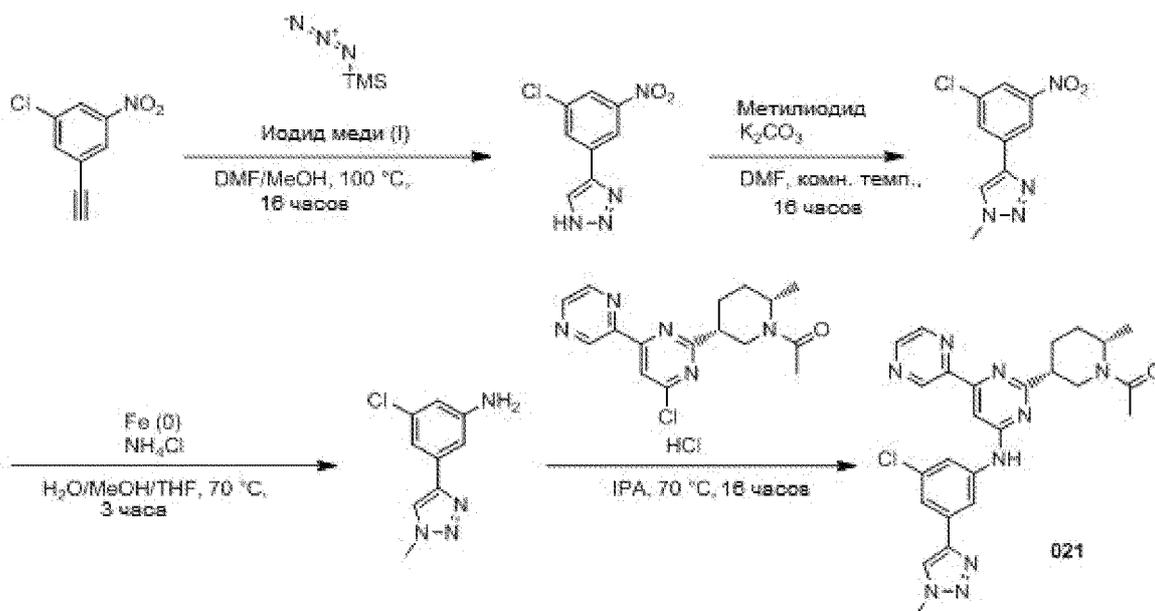
добавляли 1М фторид тетрабутиламмония в тетрагидрофуране (0,29 мл, 0,29 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит, который промывали метанолом, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (метод В), хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((4-фтор-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 018**, 9,8 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6, смесь ротамеров) δ 10,05 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 9,55 (д, $J = 14,1$ Гц, 1H), 8,83 - 8,64 (м, 3H), 8,42 (д, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,78 - 7,67 (м, 1H), 7,63 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J = 9,7, 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 4,86-4,78 (м, 0,5H), 4,74-4,66 (м, 0,5H), 4,26-4,16 (м, 0,5H), 4,16-4,04 (м, 3,5H), 3,57-3,48 (м, 0,5H), 3,02 - 2,86 (м, 1H), 2,81 - 2,69 (м, 0,5H), 2,16 - 1,96 (м, 5H), 1,92 - 1,77 (м, 0,5H), 1,77 - 1,59 (м, 1,5H), 1,30 - 1,23 (м, 1,5H), 1,19-1,10 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод В): t_R 1,34 мин, 100%, МС (ESI) 488,2 (M+H) $^+$.

Следующие соединения получали по методике, аналогичной методике, применявшейся в Примере 13, с использованием соответствующих исходных материалов, и их очищали с использованием метода обращенно-фазовой хроматографии А/В и/или препаративной СВКЖХ.

Соединение №	Структура и название соединения	Аналитические данные
019	 <p>1-((2S,5R)-5-(4-((2-фтор-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он</p>	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6, смесь ротамеров) δ 9,77 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H), 9,56 (дд, $J = 12,3, 1,4$ Гц, 1H), 8,83 - 8,76 (м, 2H), 8,44 (т, $J = 3,7$ Гц, 1H), 8,07 - 7,95 (м, 1H), 7,89 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,39 - 7,25 (м, 1H), 4,84-4,76 (м, 0,5H), 4,75-4,64 (м, 0,5H), 4,24-4,11 (м, 3,5H), 4,05-3,95 (м, 0,5H), 3,45-3,36 (м, 0,5H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,71 (м, 0,5H), 2,09-1,90 (м, 5H), 1,86-1,74 (м, 0,5H), 1,72-1,60 (м, 1,5H), 1,25-1,18 (м, 1,5H), 1,14-1,05 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод В): t_R 1,33 мин, 100%, МС (ESI) 488,4 (M+H) $^+$.

020	 <p>1-((2S,5R)-5-(4-((2-фтор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- <i>d</i> 6, смесь ротамеров) δ 9,75 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 9,56 (дд, $J = 11,1, 1,2$ Гц, 1H), 8,82 - 8,78 (м, 2H), 8,71 (шир. с, 1H), 8,50 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 1H), 7,65 - 7,52 (м, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 1H), 4,83-4,71 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 0,5H), 4,09 (д, $J = 7,5$ Гц, 3H), 4,05-3,98 (м, 0,5H), 3,53-3,42 (м, 0,5H), 2,95 - 2,85 (м, 1H), 2,79 - 2,69 (м, 0,5H), 2,12 - 1,90 (м, 5H), 1,88 - 1,76 (м, 0,5H), 1,72 - 1,57 (м, 1,5H), 1,23 - 1,17 (м, 1,5H), 1,14 - 1,02 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод В): t_{R} 1,35 мин, 98%, МС (ESI) 488,2 (M+H) ⁺ .
-----	---	---

Пример 14: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-хлор-5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (021)

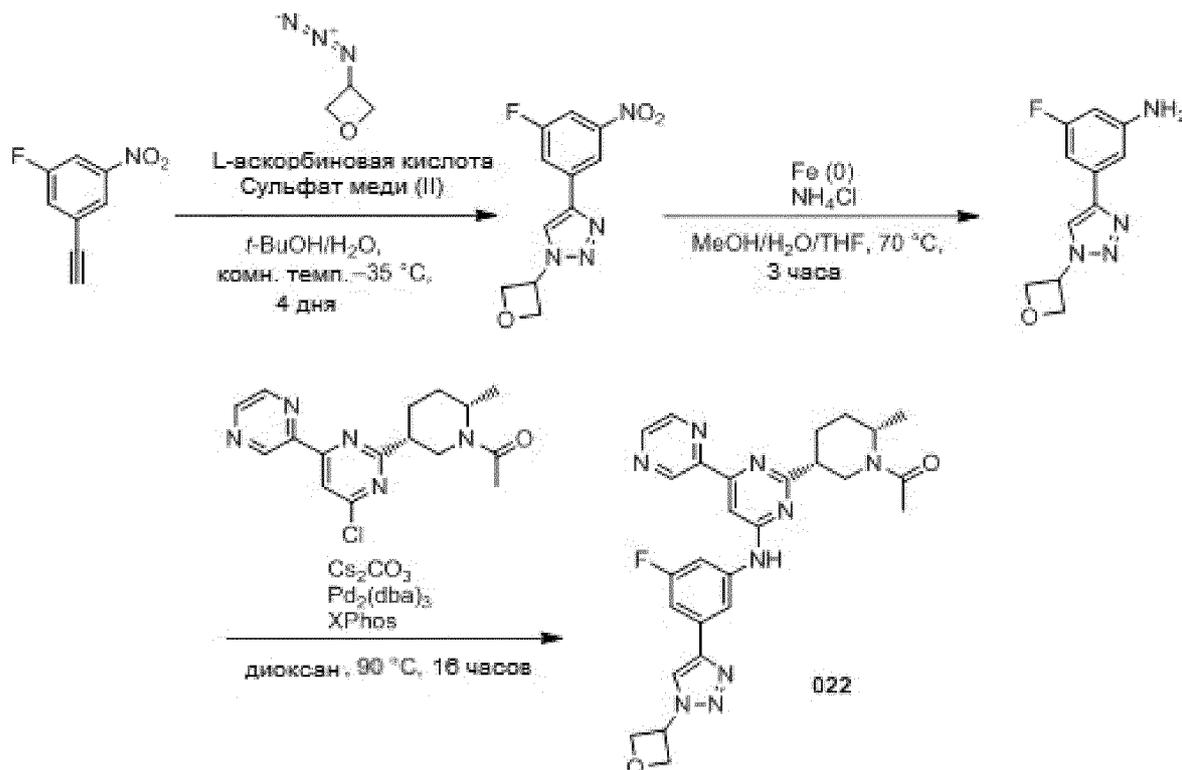


К перемешиваемому раствору 1-хлор-3-этинил-5-нитробензола (700 мг, 3,86 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и метаноле (3 мл) в атмосфере аргона добавляли азидотриметилсилан (0,76 мл, 5,78 ммоль) и иодид меди(I) (47 мг, 0,25 ммоль). Смесь

перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в н-гептане), получая 4-(3-хлор-5-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазол (650 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,64 мин, 95%, МС (ESI) 225,0 (M+H)⁺. К раствору 4-(3-хлор-5-нитрофенил)-1Н-1,2,3-триазола (290 мг, 1,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат калия (232 мг, 1,68 ммоль) и иодметан (0,11 мл, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на гидроматрицу и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (от 0% до 50% этилацетата в н-гептане), получая 4-(3-хлор-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол (100 мг, 33%) в виде смолы желтого цвета. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,55-8,45 (м, 1Н), 8,30-8,19 (м, 1Н), 8,19-8,09 (м, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 4,21 (с, 3Н). К раствору 4-(3-хлор-5-нитрофенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазола (100 мг, 0,42 ммоль) в воде (3 мл), тетрагидрофуране (1,5 мл) и метаноле (1,5 мл) добавляли хлорид аммония (67,2 мг, 1,26 ммоль) и порошок железа (70,2 мг, 1,26 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 3 часов, смеси давали остыть до комнатной температуры и перемешивали с этилацетатом. Через 15 минут органический слой декантировали, и процесс повторяли дважды. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-хлор-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (80 мг, 91%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,68 мин, 97%, МС (ESI) 209,0 (M+H)⁺. К смеси 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 100 мг, 0,25 ммоль) и 3-хлор-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (80 мг, 0,38 ммоль) в 2-пропанол (5 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (по каплям), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Суспензию фильтровали через целит, осадок на фильтре трижды промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 16 часов, получая 1-((2S,5R)-5-(4-((3-хлор-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**соединение 021**, 104 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,34 (д, *J* = 9,9 Гц, 1Н), 9,56 (д, *J* = 13,0 Гц, 1Н), 8,85 - 8,79 (м, 2Н), 8,61 (д, *J* = 7,0 Гц, 1Н), 8,30 - 8,22 (м, 1Н), 8,15 - 8,01 (м, 1Н), 7,69 (д, *J* = 2,7 Гц, 1Н), 7,55 - 7,50 (м, 1Н), 4,87 - 4,80 (м, 0,5Н), 4,80 - 4,70 (м, 0,5Н), 4,30 - 4,18 (м, 0,5Н), 4,14

- 4,04 (м, 3,5H), 3,55 - 3,46 (м, 0,5H), 3,02-2,92 (м, 1H), 2,88-2,76 (м, 0,5H), 2,16-1,97 (м, 5H), 1,93-1,79 (м, 0,5H), 1,77-1,61 (м, 1,5H), 1,36-1,27 (д, $J = 6,9$ Гц, 1,5H), 1,19-1,13 (м, 1,5H). СВЭЖХ (метод А): t_R 1,55 мин, 97%, МС (ESI) 504,2 (M+H)⁺; Хиральная СВКЖХ (метод D): t_R 3,18 мин, 97%, МС (ESI) 504,1 (M+H)⁺.

Пример 15: синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (022)



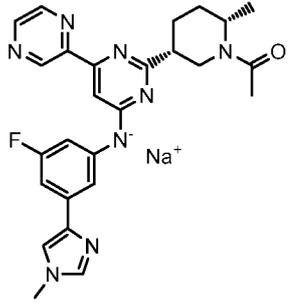
К раствору 1-этинил-3-фтор-5-нитробензола (полученного по Примеру 6, 125 мг, 0,76 ммоль) в трет-бутаноле (4 мл) и воде (4 мл) добавляли 3-азидооксетан (0,5М в МТВЕ, 1,51 мл, 0,76 ммоль), затем натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (30,0 мг, 0,15 ммоль) и сульфат меди(II) (24,2 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем при 35°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, двухфазную смесь фильтровали через целит, и слои фильтрата разделяли. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в диэтиловом эфире в течение 1 часа. Твердые вещества отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 16 часов, получая 4-(3-фтор-5-нитрофенил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол (113 мг, 57%) в виде твердого вещества

бежевого цвета. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,27 (с, 1H), 8,60 - 8,57 (м, 1H), 8,24 - 8,18 (м, 1H), 8,14 - 8,07 (м, 1H), 5,97 - 5,88 (м, 1H), 5,12-5,05 (м, 2H), 4,96-4,90 (м, 2H); ЖХ-МС (метод А): t_R 1,92 мин, 100%, МС (ESI) 265,1 (M+H)⁺. К суспензии 4-(3-фтор-5-нитрофенил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазола (139 мг, 0,53 ммоль) в метаноле (1,5 мл), тетрагидрофуране (1,5 мл) и воде (3 мл) добавляли хлорид аммония (84 мг, 1,58 ммоль) и порошок железа (88 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов, а затем при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой, и энергично перемешивали в течение 15 минут. Органический слой декантировали, и эту процедуру повторяли дважды. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-фтор-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилина (108 мг, 75%) в виде коричневого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,78 (с, 1H), 6,98 - 6,96 (м, 1H), 6,76 - 6,70 (м, 1H), 6,32 - 6,26 (м, 1H), 5,90 - 5,81 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,06-5,01 (м, 2H), 4,96-4,90 (м, 2H); ЖХ-МС (метод С): t_R 1,43 мин, 85%, МС (ESI) 235,1 (M+H)⁺. В атмосфере аргона в сухом 1,4-диоксане (4 мл) суспендировали 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**промежуточное соединение 1**, 80 мг, 0,24 ммоль), 3-фтор-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (106 мг, 0,39 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (22,99 мг, 0,05 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22,1 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (157 мг, 0,48 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли метанолом и фильтровали через целит. Остаток промывали метанолом, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хиральной (препаративной) СВКЖХ (метод D) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-(оксетан-3-ил))-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 022**, 60,5 мг, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 10,27 (д, $J = 9,7$ Гц, 1H), 9,57 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 8,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,85 - 8,79 (м, 2H), 8,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J = 33,8, 11,6$ Гц, 1H), 7,71 - 7,66 (м, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 1H), 5,96 - 5,86 (м, 1H), 5,10 - 5,03 (м, 2H), 5,00 - 4,91 (м, 2H), 4,89 - 4,72 (м, 1H), 4,28 - 4,19 (м, 0,5 H), 4,14 - 4,07 (м, 0,5H), 3,55 - 3,46 (м, 0,5H), 3,02 - 2,90 (м, 1H), 2,85 - 2,75 (м, 0,5H), 2,17 - 1,96 (м, 5H), 1,92-1,81 (м, 0,5H), 1,79-1,61 (м, 1,5H), 1,34-1,26 (м, 1,5H), 1,17-1,09 (м, 1,5H); СВЭЖХ (метод В): t_R 1,42 мин, 96%, МС (ESI) 530,4 (M+H)⁺.

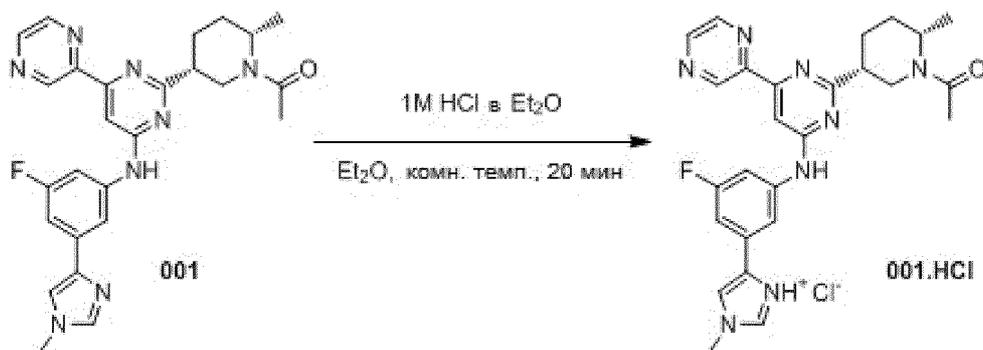
Следующее соединение получали по методике, аналогичной методике, применявшейся в Примере 15, с использованием соответствующих исходных материалов,

концентрировали и дважды выпаривали совместно с толуолом (1 мл). Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (2 мл) и перемешивали в течение 1 минуты. Твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе в токе азота, получая (2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)(2-фтор-3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амид натрия (**соединение 019.Na**, 45 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 9,50 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,38 (дд, $J = 8,4, 3,8$ Гц, 1H), 7,91 - 7,67 (м, 2H), 7,57 - 7,34 (м, 1H), 7,30 - 7,11 (м, 1H), 4,85 - 4,73 (м, 0,5H), 4,71 - 4,60 (м, 0,5H), 4,21 - 4,15 (м, 0,5H), 4,15-4,08 (м, 3H), 4,00-3,92 (м, 0,5H), 2,93-2,80 (м, 0,5H), 2,80-2,70 (м, 0,5H), 2,70-2,56 (м, 1H), 2,16 - 1,86 (м, 5H), 1,86 - 1,72 (м, 0,5H), 1,72 - 1,56 (м, 1,5H), 1,27 - 1,18 (м, 1,5H), 1,12 - 1,09 (м, 1,5H).

Следующее соединение получали по методике, аналогичной методике, применявшейся в Примере 16, с использованием соответствующих исходных материалов.

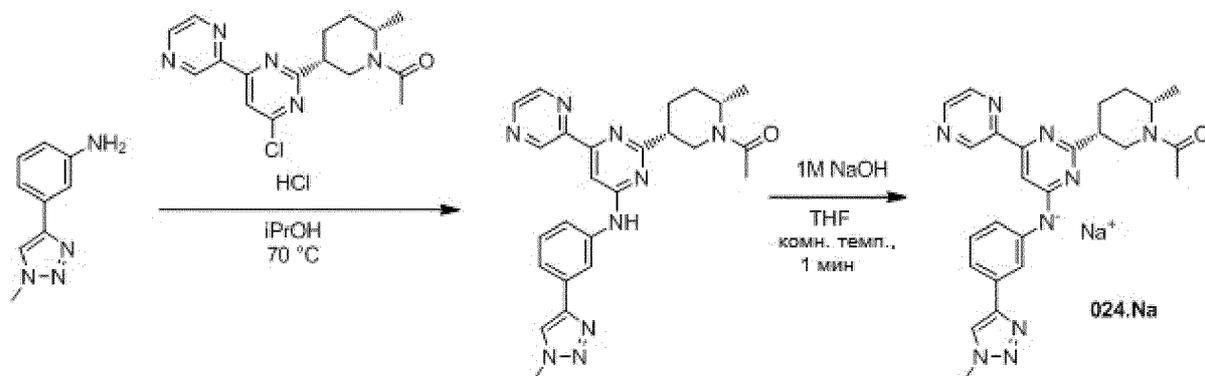
Соединение №	Структура и название соединения	Аналитические данные
001.Na	 <p>(2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)(3-фтор-5-(1-метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)амид натрия</p>	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров) δ 9,46 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,85 - 8,58 (м, 2H), 7,88 - 7,71 (м, 1H), 7,64 - 7,36 (м, 3H), 7,12-6,96 (м, 1H), 4,88-4,77 (м, 0,5H), 4,73-4,66 (м, 0,5H), 4,25-4,16 (м, 0,5), 4,07-3,95 (м, 0,5H), 3,75-3,64 (м, 3H), 3,01-2,86 (м, 0,5H), 2,81-2,56 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 5,5H), 1,89-1,77 (м, 0,5H), 1,77-1,63 (м, 1,5H), 1,33-1,21 (м, 1,5H), 1,19-1,10 (м, 1,5H).

Пример 17: синтез гидрохлорида 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**001 HCl**)



К суспензии 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 001**, 51,7 мг, 0,11 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (1 мл) добавляли 1М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,27 мл, 5,31 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Полученные твердые вещества отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, получая желтое твердое вещество. Твердое вещество сушили в вакууме в течение 8 часов (40°C) с получением гидрохлорида 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**соединение 001 HCl**, 40,7 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,44 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 9,58 (д, *J* = 10,2 Гц, 1H), 9,20 - 9,00 (м, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,24-7,92 (м, 2H), 7,86-7,64 (м, 2H), 7,40-7,27 (м, 1H), 4,93-4,77 (м, 1H), 4,36-4,18 (м, 0,5 H), 4,15-4,03 (м, 0,5H), 3,99-3,85 (м, 3H), 3,03-2,73 (м, 1,5H), 2,20-1,94 (м, 5,5H), 1,94-1,80 (м, 0,5H), 1,78-1,61 (м, 1,5H), 1,30-1,20 (м, 1,5H), 1,17-1,05 (м, 1,5H).

Пример 18: синтез (2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)(3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амида натрия (**024.Na**)



К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 1**, 120 мг, 0,36 ммоль) в 2-пропанол (2 мл), добавляли 3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (188 мг, 1,08

ммоль) и хлористоводородную кислоту (0,08 мл, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением желтого масла. Масло очищали обращенно-фазовой хроматографией (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (102 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,01 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 9,56 (дд, *J* = 11,0, 1,1 Гц, 1H), 8,80 (д, *J* = 1,5 Гц, 2H), 8,54 - 8,42 (м, 2H), 7,72 - 7,54 (м, 2H), 7,53 - 7,39 (м, 2H), 4,86 - 4,76 (м, 1H), 4,27 - 4,16 (м, 0,5H), 4,15 - 4,03 (м, 3,5H), 3,58 - 3,42 (м, 0,5H), 3,00 - 2,86 (м, 1H), 2,86 - 2,68 (м, 0,5H), 2,17 - 1,96 (м, 5H), 1,93 - 1,77 (м, 0,5H), 1,76-1,64 (м, 1,5H), 1,27 (д, *J* = 6,8 Гц, 1,5H), 1,13 (д, *J* = 7,0 Гц, 1,5H); ЖХ-МС (метод D): *t*_R 3,31 мин, МС (ESI) 470,2 (M+H)⁺. К суспензии 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (50 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли 1M водный раствор гидроксида натрия (0,11 мл, 0,11 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты с получением светло-желтого раствора. Раствор концентрировали и дважды выпаривали совместно с толуолом (1 мл). Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (2 мл) и перемешивали в течение 1 минуты. Твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе в токе азота, получая (2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)(3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амид натрия (**соединение 024.Na**, 46 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров) δ 9,44 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,38 (д, *J* = 15,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,49-7,02 (м, 4H), 4,84-4,63 (м, 1H), 4,33-4,14 (м, 0,5H), 4,07 (д, *J* = 7,4 Гц, 3H), 4,04-3,89 (м, 0,5H), 2,98-2,82 (м, 0,5H), 2,73-2,53 (м, 1H), 2,12-1,89 (м, 5,5H), 1,88-1,73 (м, 0,5H), 1,72-1,57 (м, 1,5H), 1,28 - 1,19 (м, 1,5H), 1,14 - 1,05 (м, 1,5H).

Результаты анализа

Анализ 1

Эффективность в отношении клеток множественной миеломы:

10000 клеток OPM-2 (ACC50; DSMZ) помещали в лунки 384-луночного планшета (Greiner 781090). Клетки обрабатывали в течение 4 дней диапазоном доз соединения или носителем. В конце эксперимента клетки непосредственно окрашивали PrestoBlue (ThermoFisher Scientific; A13262) в течение 2 часов при 37°C во влажном инкубаторе в

соответствии с инструкцией производителя. Для оценки относительного количества клеток сигнал PrestoBlue измеряли с использованием либо ридера TecanM1000Pro, либо ридера Tecan Sparks, следуя инструкциям производителя. Значения фона (без клеток) вычитали, и устанавливали относительно контроля с носителем. Для оценки EC₅₀ каждого соединения относительную величину флуоресценции в зависимости от концентрации соединения наносили на график после логарифмической трансформации. Данные аппроксимировали нелинейной кривой с переменным наклоном (по четырем параметрам) с использованием программного обеспечения Graphpad Prism. Эффективность соединений оценивалась на клеточной линии множественной миеломы OPM-2 с использованием анализа пролиферации/выживаемости клеток PrestoBlue. Значения EC₅₀ классифицировали, как указано ниже.

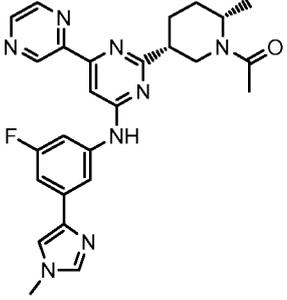
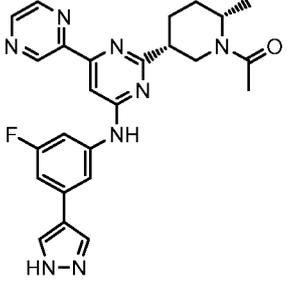
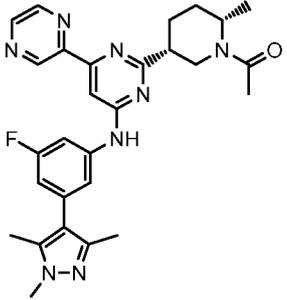
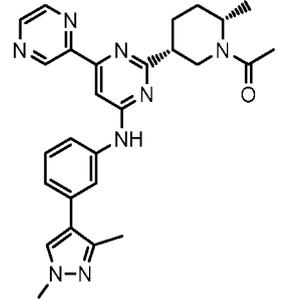
Анализ 2

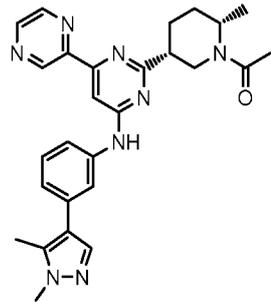
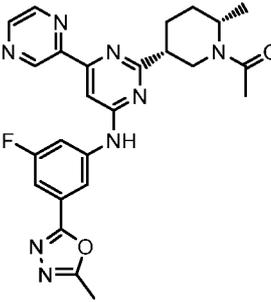
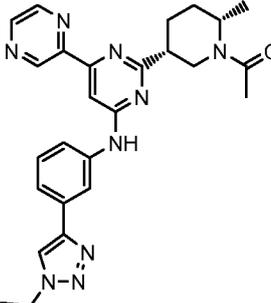
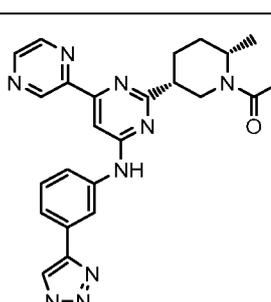
Анализ связывания бромодомена CBP (анализ TR-FRET)

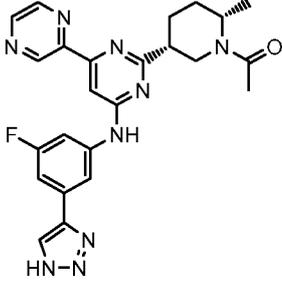
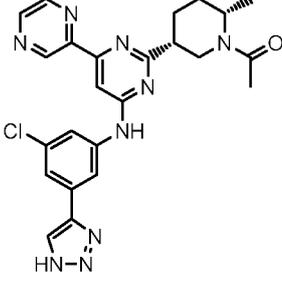
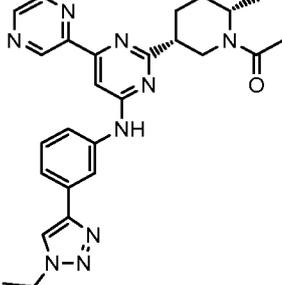
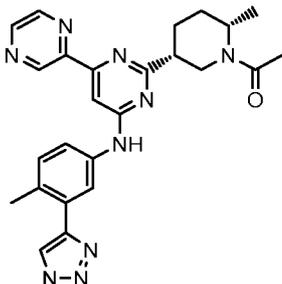
Растворы соединений с концентрацией 10 мМ в DMSO предварительно разбавляли в 25 раз с получением маточного раствора в DMSO. Затем их разбавляли до 4 раз в буфере для анализа. Проводили серию разведений в буфере для анализа, сохраняя стабильную концентрацию DMSO. 5 мкл соединения в буфере для анализа переносили в планшет для анализа (поставляемый в комплекте для анализа) и добавляли реактивы Cayman для анализа TR-FRET; кат. № 600850) по инструкции поставщика. Через 1 час инкубации при комнатной температуре в темноте аналитические планшеты считывали в планшет-ридере Tecan M1000 или в ридере Tecan Sparks с использованием режима TR-FRET (считывание сверху; возбуждение при 340 нМ, ширина полосы 20 нМ; излучение при 620 нМ, ширина полосы 7 нМ; оптимальный коэффициент усиления определен по первой лунке, количество вспышек: 5; частота вспышек 100 Гц; время интегрирования: 500 мкс, время задержки: 100 мкс, комнатная температура). Соотношение TR-FRET рассчитывали путем деления излучения при длине волны 670 нм на излучение при длине волны 620 нм. Полученные значения подвергали логарифмическому преобразованию, используя нелинейную регрессию с переменным наклоном (по 4 параметрам) для аппроксимации значений по кривой «доза-реакция» для оценки значений EC₅₀.

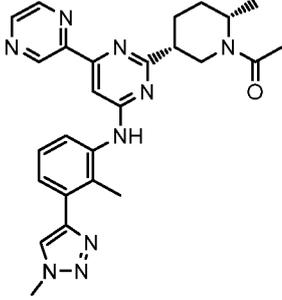
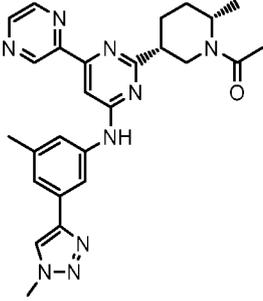
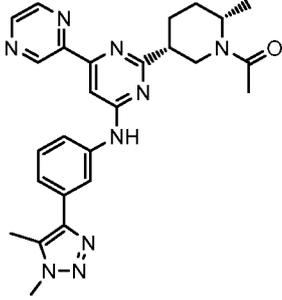
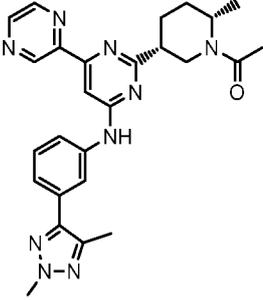
Таблица

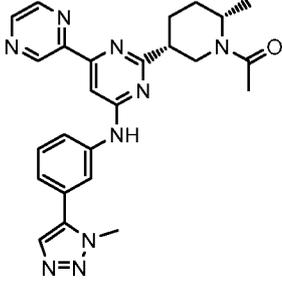
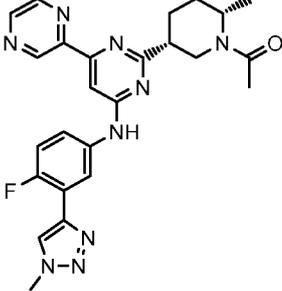
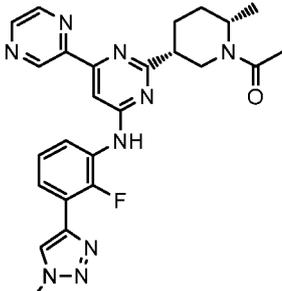
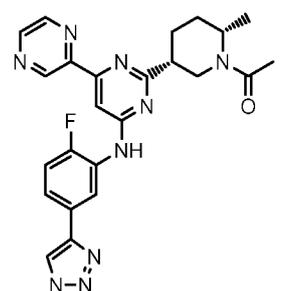
Соединение №	Анализ 1 (нМ)	Анализ 2 (нМ)
-----------------	---------------	---------------

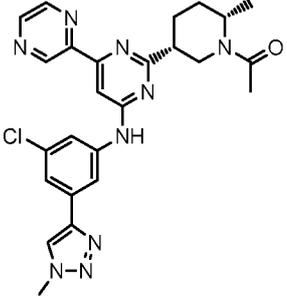
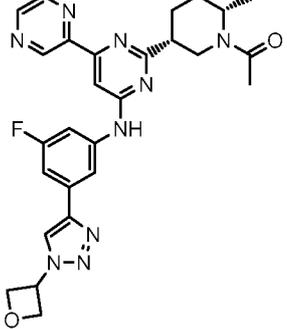
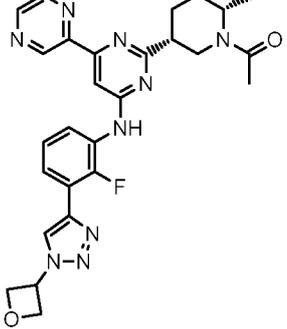
 <p>001</p>	1	7
 <p>002</p>	25	23
 <p>003</p>	968	
 <p>004</p>	128	

 <p>005</p>	193	
 <p>006</p>	6	3
 <p>007</p>	50	
 <p>008</p>	28	

 <p>009</p>	37	
 <p>010</p>	45	
 <p>011</p>	6	
 <p>012</p>	261	

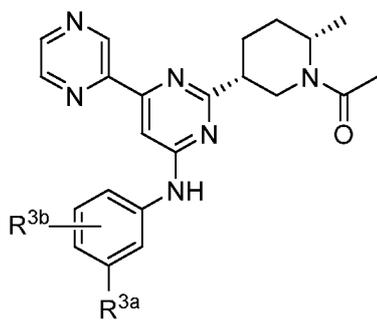
 <p>013</p>	32	
 <p>014</p>	5	7
 <p>015</p>	109	
 <p>016</p>	142	

 <p>017</p>	458	
 <p>018</p>	63	22
 <p>019</p>	1	6
 <p>020</p>	864	

 <p>021</p>	5	
 <p>022</p>	13	
 <p>023</p>	7	65

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



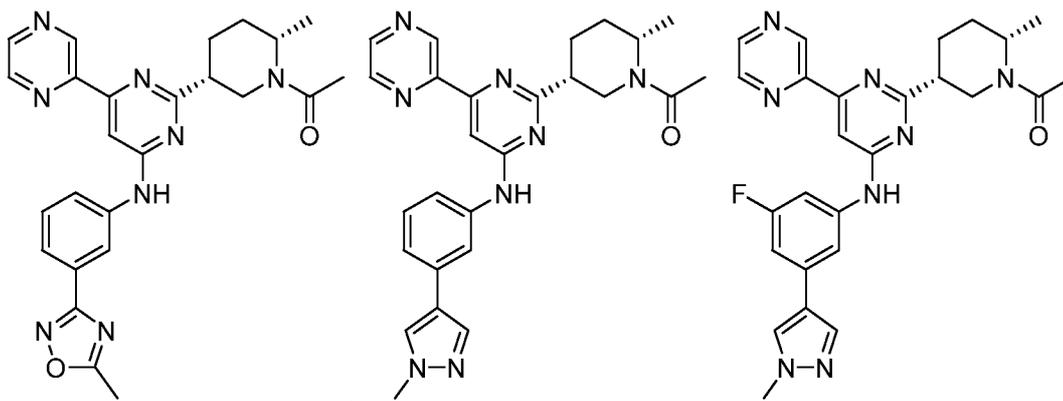
или фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, таутомер или их смесь,

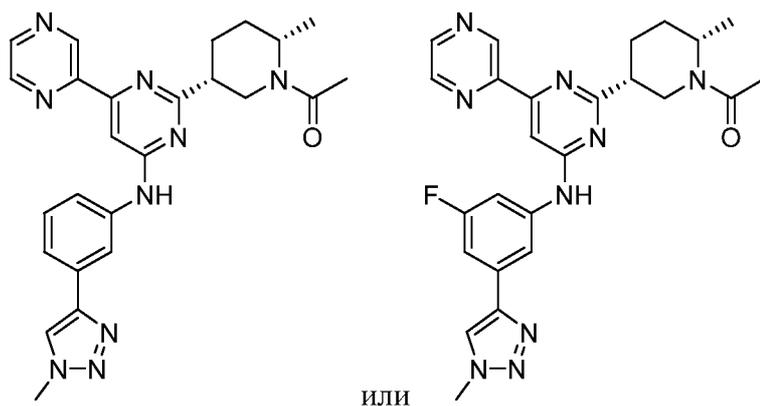
где

R^{3a} представляет собой 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O и N, и где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является незамещенным или он замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из C_1 - C_3 -алкила и 4-членного гетероциклического кольца, где гетероциклическое кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O, N или S;

R^{3b} выбран из H, F, Cl и CH_3 ;

и где соединение не является каким-либо одним из следующих соединений:





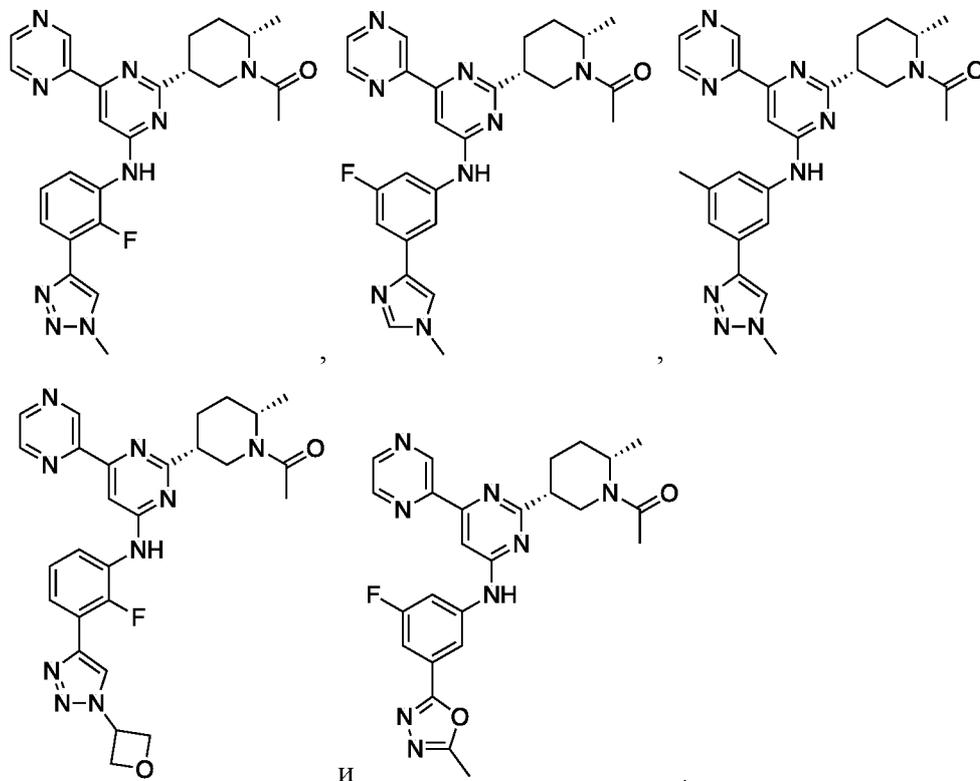
2. Соединение по п.1, где

R^{3a} представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, где гетероарильное кольцо содержит один или несколько одинаковых или разных гетероатомов, выбранных из O и N, и где каждый замещаемый углерод или гетероатом независимо является незамещенным или он замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из CH_3 и оксетанила.

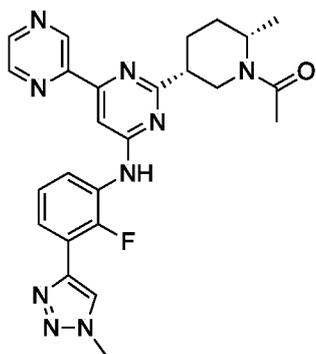
3. Соединение по п. 1 или 2, где

R^{3b} выбран из H, F и CH_3 .

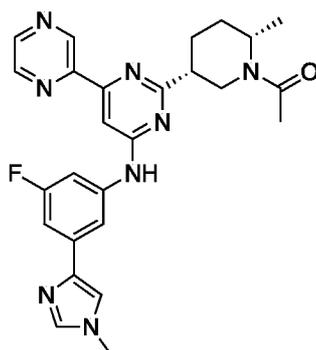
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:



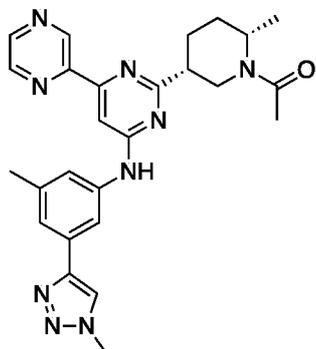
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где соединение формулы (I) представляет собой:



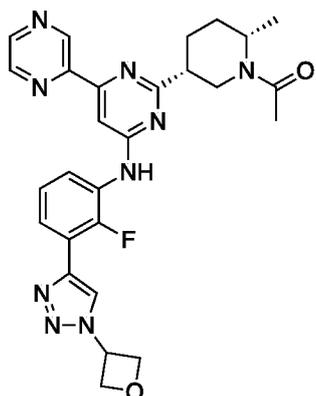
6. Соединение по любому из пп. 1-4, где соединение формулы (I) представляет собой:



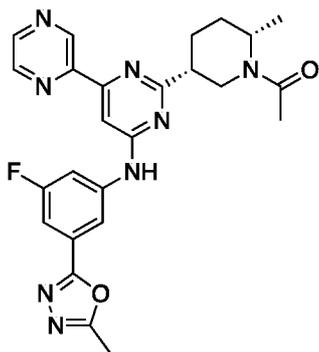
7. Соединение по любому из пп. 1-4, где соединение формулы (I) представляет собой:



8. Соединение по любому из пп.1-4, где соединение формулы (I) представляет собой:



9. Соединение по любому из пп. 1-4, где соединение формулы (I) представляет собой:



10. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9 и необязательно фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п.10 для применения в медицине.

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 для применения при лечении рака или для улучшения состояния при раке, где рак предпочтительно выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака простаты, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака яичников, колоректальной опухоли, лейкоза ворсистых клеток, острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы, рака печени, рака молочной железы, рака пищевода, рака головы и шеи, а также глиомы, и, в частности, из множественной миеломы, острого миелоидного лейкоза, рака предстательной железы и немелкоклеточного рака легкого.

13. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п.12, где указанное соединение или указанная фармацевтическая композиция используется в комбинации со вторым терапевтическим средством, и где указанное терапевтическое средство предпочтительно представляет собой противораковое средство.

14. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 в комбинации с ингибитором EGFR для применения при лечении пациента, страдающего немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), где НМРЛ характеризуется онкогенным изменением в EGFR.

15. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п.10 для применения при лечении фиброзного заболевания или для облегчения состояния при фиброзном заболевании, где фиброзное заболевание предпочтительно представляет собой идиопатический фиброз легкого (ИЛФ) или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).