

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044405

(13) B1

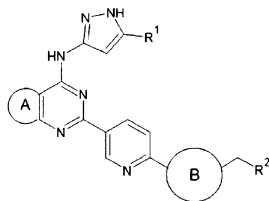
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 491/048</i> (2006.01) |
| 2023.08.24 | | <i>C07D 495/04</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 471/08</i> (2006.01) |
| 202193049 | | <i>C07D 487/04</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 31/519</i> (2006.01) |
| 2020.05.21 | | <i>A61K 31/517</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |

(54) N-СОДЕРЖАЩЕЕ ПРОИЗВОДНОЕ ГЕТЕРОАРИЛА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

- | | |
|--|---------------------|
| (31) 10-2019-0059476 | (56) CN-A-103242341 |
| (32) 2019.05.21 | KR-A-1020140004771 |
| (33) KR | WO-A1-2018232094 |
| (43) 2022.02.14 | US-A1-20090281073 |
| (86) PCT/KR2020/006648 | WO-A1-2019045824 |
| (87) WO 2020/235945 2020.11.26 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВОРОНОЙ ИНК.; ВОРОНОЙБИО
ИНК. (KR) | |
| (72) Изобретатель:
Чо Со Хён, Ли Хва, Лю Хи Сон, Ким
Хван, Сок Чи Юн, Ли Сон Хва, Сон
Чон Пом, Ким Нам То (KR) | |
| (74) Представитель:
Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В., Ясинский С.Я. (RU) | |

- (57) Изобретение относится к соединению химической формулы 1



[Химическая формула 1].

а также к способу его получения и к фармацевтической композиции, содержащей его в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака. Соединение проявляет высокую ингибирующую активность в отношении различных протеинкиназ, в частности отличную ингибирующую способность в отношении фермента протоонкогена ret (RET), и обладает отличным эффектом ингибирования пролиферации клеток медуллярного рака щитовидной железы и клеток рака легких, которые экспрессируют гены слияния RET, и, таким образом, производное можно эффективно применять в лечении рака, например медуллярного рака щитовидной железы или рака легких, и, в частности, можно эффективно применять в лечении рака, при котором экспрессируются гены слияния RET.

B1

044405

044405

B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к N-содержащему производному гетероарила и фармацевтической композиции, содержащей его в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Развитие рака ассоциировано с различными факторами окружающей среды, включая химические соединения, излучение и вирусы, изменениями в генах опухолей, генах-супрессорах опухолей и с апоптозом и генами, ассоциированными с восстановлением ДНК и т.д., а также недавнее понимание молекулярного механизма таких видов рака позволило проводить целенаправленное противораковое лечение, которое представляет собой новый способ лечения.

Таргетные терапевтические средства, как правило, предназначены для оказания эффектов путем целенаправленного воздействия на молекулы, которые характерны для раковых клеток, а молекулярные мишени представляют собой гены, ассоциированные с путем передачи сигнала, ангиогенезом, матриксом, регулятором клеточного цикла, апоптозом и т.п. Примеры таких средств, применяемых в качестве важных терапевтических средств, применяемых в настоящее время в лечении, включают "супрессоры пути передачи сигнала", включая супрессоры тирозинкиназы и супрессоры ангиогенеза.

Фосфорилирование остатков тирозина в белках является важным элементом передачи внутриклеточного сигнала. Фермент, способный катализировать такую реакцию, называется тирозинкиназой. Большое количество трансмембранных рецепторов включает домен с тирозинкиназной активностью и они классифицируются как рецепторные тирозинкиназы (RTK).

RTK передают внеклеточные сигналы в различных процессах, таких как рост, дифференциация, выживание клеток и запрограммированная клеточная смерть. В ответ на связывание с внеклеточными лигандами RTK обычно распознают димеризованные и

фосфорилированные формы RTK и индуцируют внутриклеточную передачу сигналов и аутофосфорилирование посредством взаимодействующих эффекторов. Существует много представителей этого семейства RTK, одним из которых является протоонкоген RET, кодирующий белок с молекулярной массой 120 кДа, реаранжированный во время трансфекции (RET). RET представляет собой рецептор факторов роста семейства нейротрофических факторов (GDNF), происходящих из линии глиальных клеток. Идентифицированы два лиганда RET; GDNF и нейтрин (NTN). RET активируется, когда его лиганд связывается с корецептором, а затем комплекс взаимодействует с RET (Eng, 1999 *Journal Clinical Oncology*: 17(1) 380-393).

Такая активация фосфорилирует RET в остатках тирозина и индуцирует передачу сигналов для роста и дифференцировки клеток посредством киназных путей RAS-RAF и PI3 и других возможных путей.

Известно, что точечные мутанты, активирующие RET, вызывают три ассоциированных доминантно наследуемых раковых синдрома; множественную эндокринную неоплазию типов 2A и 2B (MEN2A и MEN2B) и семейный медуллярный рак щитовидной железы (FMTC) (Santoro et al., 2004, *Endocrinology*: 145, 5448-5451).

Почти во всех случаях MEN2A и в некоторых случаях FMTC замена цистеина происходит в около-мембранном домене с высоким содержанием цистеина, тогда как в 95% MEN2B одноточечная мутация происходит в кодоне 918 в киназном домене (M918T). Считается, что кодон 918 расположен в кармане распознавания субстрата в каталитическом центре. Считается, что мутации в этом центре структурно активируют RET посредством изменения структуры активной петли каталитического домена RET. Мутация M918T также обнаруживается при спорадическом медуллярном раке, который ассоциирован с фенотипом прогрессирующего заболевания. Исследования *in vitro* показывают, что мутации влияют на специфичность субстрата, и, таким образом, RET распознает и фосфорилирует субстраты, предпочитаемые нерцепторными тирозинкиназами, такими как c-src и c-abl (Eng et al. 1996 *JAMA*276, 1575-1579; Ponder et al. 1999 *Cancer Research*59, 1736-1741; Schilling et al. 2001 *International Journal of Cancer*95, 62-66; Santoro et al. 1995 *Science*267, 381-383; Zhou et al. 1995 *Nature*273, 536-539).

Поскольку мутации в гене RET идентифицируются в большей части семейства MEN2, они позволяют проводить молекулярные диагностические тесты, а также могут быть применимы для подтверждения клинических диагнозов. Тест на мутацию RET может быть выполнен с применением протокола, основанного на полимеразной цепной реакции, где целевая последовательность аксона амплифицируется для прямого секвенирования или переваривания рестрикционной эндонуклеазой (Zhong et al. 2006 *Clinica Chimica Acta*364, 205-208).

Другим представителем семейства RTK является рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) (рецептор, имеющий в составе домен, содержащий киназу, KDR (также называемый Flk1)). VEGFR2 представляет собой рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF считается важным стимулятором как нормального ангиогенеза, так и ангиогенеза, связанного с заболеваниями (Jakeman et al. 1993 *Endocrinology* 133,848-859; Kolch, et al. 1995 *Breast Cancer Research and Treatment*36,139-155), и проницаемости сосудов (Connolly, et al. 1989 *J. Biol. Chem*264, 20017-20024). Антагонизм VEGF за счет секвестрации антител и VEGF может подавлять рост опухоли (Kim et al. 1993 *Nature* 362, 841-844). Гетерологичное расщепление гена VEGF вызывает смертельный дефект васкуляризации (Carmeliet et al.

1996 Nature 380435-439; Ferrara et al. 1996 Nature 380439-442).

Связывание VEGF с VEGFR2 вызывает димеризацию рецептора, что приводит к аутофосфорилированию VEGFR2 специфических внутриклеточных остатков тирозина. Аутофосфорилирование повышает каталитическую активность тирозинкиназ и обеспечивает потенциальный сайт связывания для передачи цитоплазматических сигналов, такой как фосфолипаза C-γ. Это взаимодействие белков опосредует VEGFR2, например, внутриклеточную передачу сигналов, необходимую для индукции клеточных ответов в отношении пролиферации, выживания и миграции эндотелиальных клеток (Ryan et al. 2005 British Journal Cancer: 92(Suppl.1) S6-S13).

Признание важной роли VEGF-опосредованной передачи сигналов с участием VEGFR2 в патологическом ангиогенезе привело к разработке различных селективных подходов для подавления активации VEGFR2. Они включают низкомолекулярные АТФ-конкурентные супрессоры тирозинкиназы, которые предупреждают аутофосфорилирование и непрерывную внутриклеточную передачу сигналов при подавлении связывания АТФ (Ryan, 2005).

Производные хиназолина, которые представляют собой супрессоры тирозинкиназы рецептора VEGF, описаны в международных публикациях WO 98/13354 и WO 01/32651. В WO 98/13354 и WO 01/32651 раскрыты соединения, которые обладают частичной активностью против тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и активностью против тирозинкиназы рецептора VEGF.

Описано соединение 4-(4-бром-2-фторанилино)-6-метокси-7-(1-метилпиперидин-4-илметокси)хиназолин, которое представляет собой супрессор тирозинкиназы VEGFR2 (Wedge et al., 2002 Cancer Research 62, 4645-4655). Это соединение также известно как Zactima® (зарегистрированная торговая марка), кодовый номер ZD6474 и общее торговое название вандетаниб. Далее в данном документе соединение будет обозначаться вандетаниб.

Вандетаниб был разработан в качестве супрессора с выраженным и обратимым связыванием АТФ с тирозинкиназой VEGFR2. Кроме того, вандетаниб подавляет активность тирозинкиназы EGFR. Путь передачи сигналов EGFR является важным фактором не только в пролиферации, выживании и инвазии опухолевых клеток, но и в прогрессировании рака, когда VEGF повышает сверхэкспрессию. Было обнаружено, что подавление передачи сигналов с участием EGFR индуцирует селективный апоптоз в эндотелиальных клетках опухоли.

В 2002 г. сообщалось, что вандетаниб способен подавлять передачу сигналов и деформируемость RET в качестве мощного супрессора лиганд-зависимой активности тирозинкиназы RET. Кроме того, сообщалось, что вандетаниб оказывает значительный супрессорный эффект на RET-зависимый рост опухолевых клеток щитовидной железы *in vitro* (Carlomagno et al. 2002 Cancer Research: 62, 7284-7290).

Вандетаниб также подавлял большинство мутировавших активных форм RET и рецепторов дикого типа. Следовательно, подавление тирозинкиназы RET с помощью вандетаниба, а также подавление тирозинкиназы VEGFR2 и EGFR также может придавать дополнительный противоопухолевый эффект при лечении опухолей, сопровождаемый мутациями гена RET, который индуцирует RET-зависимый рост опухолевых клеток (Ryan, 2005).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Техническая проблема

Целью настоящего изобретения является получение N-содержащего гетероарильного производного или его изомера, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой целью настоящего изобретения является получение способа получения соединения.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции, содержащей N-содержащее гетероарильное производное или его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака.

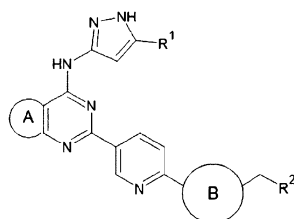
Еще одной целью настоящего изобретения является получение способа предупреждения или лечения рака, при этом способ включает N-содержащее гетероарильное производное или его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение применения N-содержащего гетероарильного производного или его изомера, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для применения в получении лекарственного средства, применяемого для предупреждения или лечения рака.

Техническое решение

Для достижения вышеуказанных целей в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение следующей химической формулы 1, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль

[Химическая формула 1]



где (A) представляет собой фуран, тиофен, бензол или циклопентен,

R¹ представляет собой прямой или разветвленный C₁-C₃-алкил, где R¹ не замещен или замещен по меньшей мере одним галогеном,

кольцо B представляет собой диазабигциклогептан, пиперазин, diaзепан или diaзаспирооктан, где кольцо B незамещено или замещено по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом,

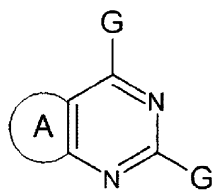
R² представляет собой пиридилил, триазилил, фенил, имидазолил, пиразинил, хинолинил, пиримидинил или пиридонил, где R² не замещен или замещен по меньшей мере одним R³, и

R³ представляет собой по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси, галогена, C₁-C₃-алкансульфонамида, amino, замещенного по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₃-алкилом, и нитрила.

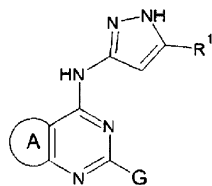
В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения химической формулы 1, включающий

- получение соединения химической формулы 3 из соединения химической формулы 2;
- получение соединения химической формулы 4 из соединения химической формулы 3;
- получение соединения химической формулы 5 из соединения химической формулы 4;
- получение соединения химической формулы 6 из соединения химической формулы 5;
- получение соединения химической формулы 7 из соединения химической формулы 6 и
- получение соединения химической формулы 1 из соединения химической формулы 7

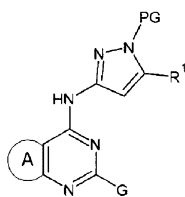
[Химическая формула 2]



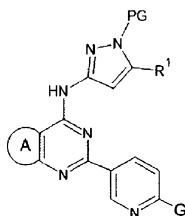
[Химическая формула 3]



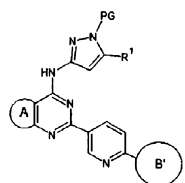
[Химическая формула 4]



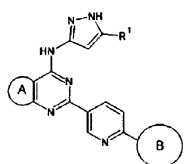
[Химическая формула 5]



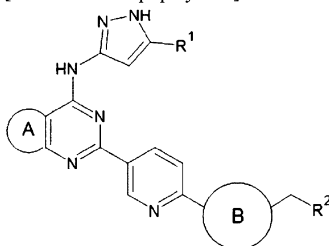
[Химическая формула 6]



[Химическая формула 7]



[Химическая формула 1]



где R^1 , R^2 и кольцо А и кольцо В представляют собой то же самое, что определено выше соответственно, G представляет собой уходящую группу, PG представляет собой защитную группу и

Кольцо В' имеет ту же структуру, что и кольцо В, но представляет собой форму, в которой один атом азота защищен защитной группой.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака.

Положительные эффекты

Соединение химической формулы 1 по настоящему изобретению проявляет высокую ингибирующую активность в отношении различных протеинкиназ, в частности, отличную ингибирующую способность в отношении фермента протоонкогена ret (RET), и обладает отличным эффектом ингибирования пролиферации клеток медуллярного рака щитовидной железы и клеток рака легких, которые экспрессируют гены слияния RET, и, таким образом, производное можно эффективно применять в лечении рака, например, медуллярного рака щитовидной железы или рака легких, и, в частности, можно эффективно применять в лечении рака, при котором гены слияния RET экспрессируются.

Принцип изобретения

Далее в данном документе настоящее изобретение будет описано подробно.

Иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть изменены в различные другие формы, и объем настоящего изобретения не ограничивается иллюстративными аспектами, которые будут описаны ниже. Кроме того, иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения предусмотрены для более полного описания настоящего изобретения для специалиста в данной

области техники.

"Включение" определенного элемента по всему описанию означает, что он не исключает другие элементы, но может дополнительно включать другие элементы, если не указано иное.

В структурных формулах настоящего описания символ -, связывающий атома и/или группы может означать одинарную связь, а символ = может означать двойную связь. Символы могут быть опущены, а также могут отображаться при необходимости, например, при указании связывающего атома или положения связывания.

В настоящем описании связь атомов может включать не только случай прямой связи атомов, но также случай косвенной связи атомов, опосредованной другими атомами и/или группами. В этом случае другие атомы и/или группы могут представлять собой кислород, серу, C₁₋₈алкиламино, C₁₋₈алкиленовую группу или тому подобное, и без ограничения этим, и атом и/или группа могут быть замещенными или незамещенными.

В настоящем описании быть замещенным или незамещенным может означать, что один атом водорода или множество атомов водорода незамещены или замещены другими атомами или заместителями, если не указано иное. Заместитель может представлять собой, по меньшей мере, заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена (хлора (Cl), йода (I), брома (Br), фтора (F)), C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, гидроксила, C₁₋₁₀алкокси, amino, нитро, тиола, тиоэфира, имида, циано, фосфонато, фосфина, карбокси, карбамоила, карбаминовой кислоты, ацеталя, мочевины, тиокарбонила, сульфонила, сульфонида, кетона, альдегида, сложного эфира, ацетила, ацетокси, амида, кислорода (= O), галогеналкила (например, трифторметила), замещенного аминокислота и аминокислота, карбоциклического циклоалкила, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил), или гетероциклоалкила, который может быть моноциклическим или конденсированным или неконденсированным полициклическим (например, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиазинил), карбоциклического или гетероциклического, моноциклического или конденсированного или неконденсированного полициклического арила (например, фенила, нафтила, пирролила, индолила, фуранила, тиенила, имидазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, триазолила, тетразолила, пиразолила, пиридинила, хинолинила, изохинолинила, акридинила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, бензимидазолила, бензотиенила или бензофуранила), amino (первичного, вторичного или третичного), арила, арилокси и арил-алкила, но без ограничения ими. Кроме того, каждый из приведенных в качестве примеров заместителей может быть незамещенным или повторно замещенным заместителем, выбранным из группы этих заместителей.

В настоящем описании галоген может представлять собой F, Cl, Br или I.

В настоящем описании алкил может означать линейный или разветвленный нециклический; циклический; или насыщенный углеводород, с которым они связаны, если не указано иное. Кроме того, C₁₋₈алкил может означать алкил, содержащий от 1 до 8 атомов углерода. Нециклический алкил может включать, например, метил, этил, N-пропил, N-бутил, N-пентил, N-гексил, N-гептил, N-октил, изопропил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т.п., но без ограничения ими. Циклический алкил может включать, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил или т.п., но без ограничения ими. Алкил, с которым связаны нециклический алкил и циклический алкил, включает, например, метилциклопропил, циклопропилметил, этилциклопропил, циклопропилэтил, метилциклобутил, циклобутилметил, этилциклопентил, циклопентилметил или тому подобное, но без ограничения ими.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" может относиться, в частности, к циклическому алкилу из числа алкилов, где алкил является таким, как определено выше.

Используемый в данном документе термин "алкокси" может относиться к -(O-алкил) в качестве группы простого алкилового эфира, где алкил является таким, как определено выше. Кроме того, C₁₋₈алкокси может относиться к алкокси, содержащему C₁₋₈алкил, т.е. -(O-C₁₋₈алкилу), и, например, C₁₋₈алкокси может включать метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, n-пентокси и т.п., но без ограничения ими.

В данном контексте гетероциклоалкил может относиться к кольцу, содержащему от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, в качестве атома, образующего кольцо, и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Если не указано иное, гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическое кольцо или полициклическое кольцо, такое как спирокольцо, мостиковое кольцо или конденсированное кольцо. Кроме того, гетероциклоалкил, содержащий от 3 до 12 атомов, может относиться к гетероциклоалкилу, содержащему от 3 до 12 атомов, образующих кольцо, и, например, гетероциклоалкил может включать пирролидин, пиперидин, N-метилпиперидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактам, валеролактам, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин-S-оксид, тиоморфолин-S,S-оксид, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротеофен, хинуклидин, тропан, 2-азаспиро[3.3]гептан, (1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан, (1S,4S)-2-азабицикло[2.2.2]октан, (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан или т.п., но без ограничения ими.

Как используется в данном документе алкиламино может относиться к $-(NR'R'')$, где каждый из R' и R'' может быть независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-8} алкила, и каждый из выбранных R' и R'' может быть независимо замещен или незамещен. Кроме того, C_{1-8} алкиламино может относиться к амино, содержащему C_{1-8} алкил, т.е. $-N-H(C_{1-8}алкил)$ или $-N-(C_{1-8}алкил)_2$, и может включать диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино, метилпропиламино или этилпропиламино, без ограничения ими.

Как используется в данном документе, арил может относиться к ароматическому кольцу, в котором один водород удален из ароматического углеводородного кольца, и может быть представлен моноциклическим кольцом или полициклическим кольцом. Арил, содержащий от 3 до 12 атомов, может относиться к арилу, содержащему от 3 до 12 атомов, образующих кольцо, и может включать, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантрил, бифенил, терфенил или т.п., но без ограничения ими.

Как используется в данном документе, гетероарил может относиться к ароматическому кольцу, содержащему один или несколько гетероатомов N, O и S в качестве атома, образующего кольцо, и может быть представлен моноциклическим кольцом или полициклическим кольцом. Кроме того, гетероарил, содержащий от 3 до 12 атомов, может относиться к гетероарилу, содержащему от 3 до 12 атомов, образующих кольцо, и может включать, например, тиенил, тиофен, фурил, пирролил, пирозолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, изотриазолил, оксадиазолил, триазолил, пиридинил, бипиридил, пиримидил, триазинил, триазолил, акридил, пиридазинил, пиазинил, хинолинил, хиназолин, хиноксалинил, феноксазил, фталазинил, пиримидинил, пиридопиримидинил, пиридопиазинил, пиазинопиазинил, изохинолин, индол, карбазол, имидазопиридазинил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пиазолопиримидинил, имидазопиазинил или пиазолопиридинил, N-арилкарбазол, N-гетероарилкарбазол, N-алкилкарбазол, бензоксазол, бензоимидазол, бензотиазол, бензокарбазол, бензотиофен, дибензотиофенил, тиенотиофен, бензофуранил, фенантролин, изоксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензотиазолил, тетразолил, фенотиазинил, дибензосилол, дибензофуранил, но без ограничения ими.

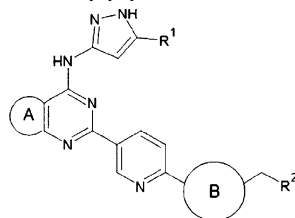
Используемый в данном документе термин "гидрат" может относиться к соединению по настоящему изобретению, содержащему стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентной межмолекулярной силой, или его соли. Гидрат соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению может содержать стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентной межмолекулярной силой. Гидрат может содержать по меньшей мере 1 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. воды. Такой гидрат может быть получен путем кристаллизации соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению, его изомера или его фармацевтически приемлемой соли из воды или растворителя, содержащего воду.

Используемый в данном документе термин "сольват" может относиться к соединению по настоящему изобретению, содержащему стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентной межмолекулярной силой, или его соли. Предпочтительные растворители по отношению к сольвату включают летучие, нетоксичные растворители и/или растворители, подходящие для введения человеку.

Используемый в данном документе термин "изомер" может относиться к соединению по настоящему изобретению, которое имеет ту же химическую или молекулярную формулу, но структурно или стереически отличается, или его соли. Такие изомеры включают все структурные изомеры, такие как таутомер, R- или S-изомер, имеющий асимметричный углеродный центр, стерический изомер, такой как геометрический изомер (транс, цис), и оптический изомер (энантиомер). Все эти изомеры и их смеси также входят в объем настоящего изобретения.

В настоящем изобретении предусмотрено соединение следующей химической формулы 1, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль

[Химическая формула 1]



где \textcircled{A} представляет собой фуран, тиофен, бензол или циклопентен,

R^1 представляет собой прямой или разветвленный C_{1-3} -алкил, где R^1 не замещен или замещен по меньшей мере одним галогеном,

кольцо B представляет собой диазабикаклопентан, пиперазин, diaзепан или diaзаспирооктан, где кольцо B незамещено или замещено по меньшей мере одним линейным или разветвленным C_{1-6} -алкилом,

R^2 представляет собой пиридинил, триазолил, фенил, имидазолил, пиазинил, хинолинил, пиримидинил или пиридонил, где R^2 не замещен или замещен по меньшей мере одним R^3 , и

R³ представляет собой по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси, галогена, C₁-C₃-алкансульфонамидо, amino, замещенного по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₃-алкилом, и нитрила.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения кольцо В может представлять собой 3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан, 2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан, пиперазин, diaзепан или 4,7-дизаспиро[2,5]октан.

В соответствии с одним вариантом осуществления кольца В кольцо В может быть связано с другой смежной группой посредством двух атомов азота.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения в случае, когда R² представляет собой пиридинил, тиазолил, фенил, пиазинил, пиримидинил или пиридонил, R² замещен по меньшей мере одним R³ или когда R² представляет собой имидазолил или хиолин, R² не замещен и R³ может представлять собой по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₃-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₃-алкокси, галогена, C₁-C₃-алкансульфонамидо, amino, замещенного по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₃-алкилом, и нитрила.

Примеры соединения химической формулы 1 по настоящему изобретению включают соединения с 1 по 37, перечисленные в табл. 1 следующих примеров, или их фармацевтически приемлемые соли или свободные основания (когда они показаны в виде фармацевтически приемлемых солей в табл. 1), их изомеры, их сольваты или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение химической формулы 1 по настоящему изобретению можно применять в форме фармацевтически приемлемой соли, и в качестве соли можно применять соль присоединения кислоты, образованную фармацевтически приемлемой свободной кислотой. Соль присоединения кислоты получают из неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодоводородная кислота, азотистая кислота и фосфористая кислота, нетоксичной органической кислоты, такой как алифатические моно- и дикарбоксилаты, фенилзамещенные алканоаты, гидроксиалканоаты и алкандионаты, ароматические кислоты, алифатическая и ароматическая сульфоновая кислота, а также органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота, ацетат, бензойная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, глюконовая кислота, метансульфовая кислота, 4-толуолсульфовая кислота, винная кислота и фумаровая кислота. Типы таких фармацевтически нетоксичных солей включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат хлорид, бромид, йодид, фторид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексан-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, терефталат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, хлорбензолсульфонат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β-гидроксibenбутират, гликолат, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и т.п.

Соль присоединения кислоты согласно настоящему изобретению может быть получена обычным способом, например растворением производного химической формулы 1 в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, ацетон, метилхлорид и ацетонитрил, и добавлением органической кислоты или неорганической кислоты для фильтрации и сушки образовавшегося осадка, или может быть получена путем отгонки растворителя и избыточного количества кислоты при пониженном давлении, а затем сушки растворителя и кислоты для кристаллизации полученного продукта в органическом растворителе.

Кроме того, с использованием основания может быть получена фармацевтически приемлемая соль металла. Соль щелочного или щелочно-земельного металла получают, например, растворением соединения в избытке раствора гидроксида щелочного металла или гидроксида щелочно-земельного металла, фильтрованием соли нерастворимого соединения, выпариванием фильтрата и сушкой полученного продукта. В этом случае приготовление соли натрия, калия или кальция в качестве соли металла является фармацевтически приемлемым. Кроме того, соответствующую соль получают взаимодействием соли щелочного или щелочноземельного металла с подходящей солью серебра (например, нитратом серебра).

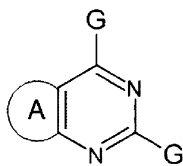
Кроме того, настоящее изобретение включает не только соединение химической формулы 1 и его фармацевтически приемлемую соль, но также сольват, оптический изомер, гидрат и тому подобное, которые могут быть получены из них.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения может быть предусмотрен способ получения соединения химической формулы 1.

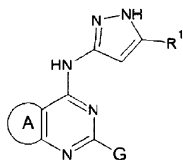
Способ получения соединения химической формулы 1 может включать получение соединения химической формулы 3 из соединения химической формулы 2; получение соединения химической формулы 4 из соединения химической формулы 3; получение соединения химической формулы 5 из соединения химической формулы 4; получение соединения химической формулы 6 из соединения химической формулы 5;

получение соединения химической формулы 7 из соединения химической формулы 6 и
получение соединения химической формулы 1 из соединения химической формулы 7.

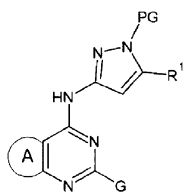
[Химическая формула 2]



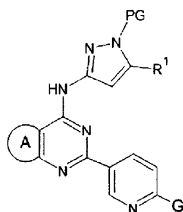
[Химическая формула 3]



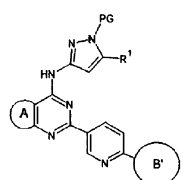
[Химическая формула 4]



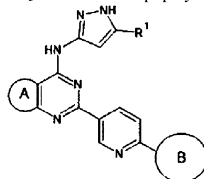
[Химическая формула 5]



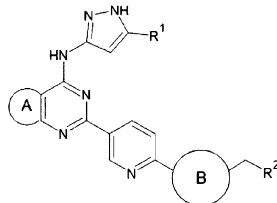
[Химическая формула 6]



[Химическая формула 7]



[Химическая формула 1]

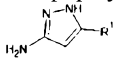


Каждое из R^1 , R^2 , \textcircled{A} и кольца В представляют собой то же, как определено в настоящем описании, G представляет собой уходящую группу, PG представляет собой защитную группу, а кольцо В' имеет ту же структуру, что и кольцо В, но представляет собой форму, в которой один атом азота защищен защитной группой.

Уходящая группа может представлять собой функциональную группу, такую как галоген, сложный эфир сульфоновой кислоты или алкокси, и без ограничения до тех пор, пока она является функциональной группой, способной к получению целевого соединения путем высвобождения уходящей группы из соединения химических формул с 2 по 5. Защитная группа может представлять собой функциональную

группу, такую как трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 3,4-дигидро-2Н-пиран и тетрагидро-2Н-пиран, но без ограничения до тех пор, пока это функциональная группа способна защищать вторичный амин химических формул с 4 по 6.

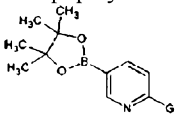
Получение соединения химической формулы 3 из соединения химической формулы 2 может пред-

ставляться собой стадию взаимодействия соединения химической формулы 2 с .

В реакцию может быть дополнительно добавлен N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), температура реакции может составлять от приблизительно 40 до 100°C, а время реакции может составлять от приблизительно 10 до 14 ч, и пока реакция протекает плавно, реакция не может быть ограничена указанными выше условиями.

Получение соединения химической формулы 4 из соединения химической формулы 3 может представлять собой стадию защиты вторичного амина пиразольной группы от соединения химической формулы 3. Защитная группа может применяться без ограничения при условии, что она является функциональной группой, способной защищать вторичный амин, и может представлять собой, например, тетрагидро-2Н-пиран (THP).

Получение соединения химической формулы 5 из соединения химической формулы 4 может пред-

ставляться собой стадию взаимодействия соединения химической формулы 4 с .

Реакцию можно проводить в растворителе, таком как диоксан, к нему может быть дополнительно добавлен Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂, температура реакции может составлять от приблизительно 80 до 100°C, а время реакции может составлять от приблизительно 2 до 4 ч. Пока реакция протекает гладко, реакция не может ограничиваться указанными выше условиями.

Получение соединения химической формулы 6 из соединения химической формулы 5 может представлять собой стадию связывания кольца В' с соединением химической формулы 5. Кольцо В' представляет собой форму, в которой один атом азота кольца В, как определено в настоящем описании, защищен защитной группой, защитная группа может применяться без ограничения, если она является защитной группой, способной защищать вторичный амин, и в качестве примера может быть представлен трет-бутоксикарбонил (BOC).

Более конкретный иллюстративный вариант осуществления настоящей стадии может представлять собой стадию взаимодействия незащищенного вторичного амина кольца В' с соединением химической формулы 5 для связывания кольца В' с соединением химической формулы 5. Стадию можно проводить в растворителе, таком как DMSO, к нему может быть дополнительно добавлен K₂CO₃, температура реакции может составлять от приблизительно 100 до 140°C, а время реакции может составлять от приблизительно 10 до 14 ч. Пока реакция протекает гладко, реакция не может ограничиваться указанными выше условиями.

Получение соединения химической формулы 7 из соединения химической формулы 6 может представлять собой стадию снятия защиты с защитной группы, присоединенной к соединению химической формулы 6. Стадия может снимать защиту с защитной группы путем растворения соединения химической формулы 6 в растворе HCl.

Получение соединения химической формулы 1 из соединения химической формулы 7 может представлять собой стадию взаимодействия соединения химической формулы 7 с CHO-R². Реакцию можно проводить в растворителе, таком как N,N-диметилацетамид (DMA), и соединение химической формулы 1 может быть образовано посредством реакции восстановительного алкилирования альдегида вторичным амином. Любое восстанавливающее средство, которое восстановительно алкилирует альдегид и вторичный амин, может быть применено без ограничения, и в качестве примера может быть использован NaBH(OAc)₃. Температура реакции может составлять от приблизительно 40 до 80°C, а время реакции может составлять от приблизительно 3 до 8 ч. Пока реакция протекает гладко, реакция не может ограничиваться указанными выше условиями.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение химической формулы 1, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака.

Соединение может проявлять ингибирующую активность в отношении одной или нескольких протеинкиназ, выбранных из группы, состоящей из ABL1(H396P)-нефосфорилированной, ABL1(H396P)-фосфорилированной, ABL1(M351T)-фосфорилированной, ABL1(Q252H)-фосфорилированной, ABL1(T315I)-нефосфорилированной, ABL1(T315I)-фосфорилированной, ABL1(Y253F)-фосфорилированной, ABL1-фосфорилированной, АМПК-альфа 1, AURKA, AURKC, AXL, BLK, BTK, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK3, DDR1, DDR2, DLK, EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L858R,T790M), EGFR(T790M), EPHB6, FGFR1, FGR, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-аутоингибирующей, FRK, GCN2(домен киназы 2,S808G), HCK, ICK, ITK, JAK1(домен JH1-каталитический),

JAK1(домен JH2-псевдокиназа), JAK2(домен JH1-каталитический), JAK3(домен JH1-каталитический), KIT(A829P), KIT(D816V), KIT(V559D), LCK, MAP3K2, MEK2, MEK3, MEK5, MERTK, MST1, PDGFRB, PLK4, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), RIOK3, SNARK, SRC, SYK, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2(домен JH1-каталитический), YES или YSK4.

Кроме того, соединение может проявлять ингибирующую активность фермента RET.

Рак может представлять собой один или несколько видов рака, выбранных из группы, состоящей из псевдомиксомы, внутрипеченочной холангиокарциномы, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака полости рта, рака губы, грибовидного микоза, острого миелогенного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, базально-клеточной карциномы, эпителиального рака яичников, рака зародышевых клеток яичников, рака молочной железы у мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, колоректального рака, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, рака фатерова соска, рака мочевого пузыря, рака брюшины, рака паразитовидной железы, рака надпочечников, рака околоушных слюнных желез, немелкоклеточного рака легких, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легких, рака головного мозга детей, лимфомы детей, лейкоза детей, рака тонкого кишечника, менингиомы, рака пищевода, нейроглиомы, рака почечной лоханки, рака почек, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественного рака мягких тканей, злокачественного рака кости, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаза, рака вульвы, рака мочеочника, уротелиального рака, рака неизвестной первичной локализации, лимфомы желудка, рака желудка, карциноидных опухолей желудка, стромального рака желудочно-кишечного тракта, рака Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, рака глотки, гестационной трофобластической болезни, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака кости, метастатического рака головного мозга, рака средостения, рака прямой кишки, карциноидных опухолей прямой кишки, рака влагалища, рака спинного мозга, невриномы слухового нерва, рака поджелудочной железы, рака слюнной железы, саркомы Капоши, болезни Педжета, рака миндалин, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легкого, рака легкого, плоскоклеточного рака легкого, рака кожи, рака анального канала, рабдомиосаркомы, рака гортани, рака плевральной оболочки, рака крови и рака тимуса.

Кроме того, рак может представлять собой рак, который экспрессирует ген слияния RET.

Ген слияния RET относится к форме, в которой ген RET, кодирующий тирозинкиназу рецептора RET, связан с одним или несколькими другими генами, а гены, отличные от гена RET, включая ген слияния RET, могут представлять собой представителя семейства кинезинов 5B (KIF5B), белок 6, содержащий домен спиральной спирали (CCDC6), коактиватор ядерного рецептора 4 (NCOA4) или трехсторонний мотив, содержащий 33 (TRIM33), но без ограничения ими.

Соединение химической формулы 1 согласно настоящему изобретению проявляет отличную ингибирующую способность в отношении фермента протоонкогена *ret* (RET) (см. экспериментальный пример 1) и обладает отличным эффектом ингибирования пролиферации клеток медуллярного рака щитовидной железы и клеток рака легких, которые экспрессируют гены слияния RET (см. экспериментальный пример 2), и, таким образом, производное можно эффективно применять в лечении рака, например медуллярного рака щитовидной железы или рака легких, и, в частности, можно эффективно применять в лечении рака, при котором гены слияния RET экспрессируются.

Соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в различных пероральных и парентеральных лекарственных формах во время клинического введения, более предпочтительно в парентеральной лекарственной форме. Когда получают соединение химической формулы 1, соединение получают с использованием разбавителя или вспомогательного вещества, такого как наполнитель, заполнитель, связующее вещество, смачивающее средство, разрыхлитель и поверхностно-активное вещество, которые обычно применяются. Твердая композиция для перорального введения включает таблетку, пилюлю, порошок, гранулы, капсулу и т.п., и твердую композицию готовят путем смешивания по меньшей мере одного вспомогательного вещества, например крахмала, карбоната кальция, сахарозы или лактозы, желатина и т.п. с одним или несколькими соединениями. Кроме того, в дополнение к простым вспомогательным веществам, также применяют смазывающие вещества, такие как стеарат магния и тальк. Жидкая композиция для перорального введения соответствует суспензии, жидкости для внутреннего применения, эмульсии, сиропу и т.п., и жидкая композиция может включать, помимо воды и жидкого парафина, которые являются простыми обычно используемыми разбавителями, различные вспомогательные вещества, например, смачивающее средство, подсластитель, ароматизатор, консервант и тому подобное. Примеры состава для парентерального введения включают водный стерильный раствор, неводный растворитель, суспензию и эмульсию. В качестве неводного растворителя и суспензионного растворителя можно применять пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, такое как оливковое масло, сложный эфир для инъекций, такой как этилолеат, и т.п.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента, можно вводить парентерально, и парен-

теральное введение выполняют с применением способа инъекции, такого как подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция или внутригрудная инъекция.

В этом случае, чтобы составить фармацевтическую композицию в композицию для парентерального введения, фармацевтическую композицию можно приготовить в виде раствора или суспензии путем смешивания соединения химической формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли со стабилизатором или буфером в воде и раствор или суспензию можно приготовить в форме ампулы или флакона для введения. Композиция может быть стерилизованной и/или содержать вспомогательное вещество, такое как консервант, стабилизатор, гидратирующее средство или средство, усиливающее эмульсию, соль и/или буфер для регулирования осмотического давления и другие терапевтически пригодные материалы, и композиция может быть составлена с применением обычного способа, такого как способ смешивания, гранулирования или нанесения покрытия.

Примеры состава для перорального введения включают таблетку, пилюлю, твердую/мягкую капсулу, раствор, суспензию, эмульсию, сироп, гранулу, эликсир, троше и т.п., и эти составы содержат разбавитель (например, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза и/или глицин) и смазывающее вещество (например, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту и их соль магния или кальция и/или полиэтиленгликоль) в дополнение к активному ингредиенту.

Таблетка может содержать связующее вещество, такое как силикат магния и алюминия, крахмальная паста, желатин, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидин, и может содержать дезинтегрирующее средство, такое как крахмал, агар, альгиновая кислота или их натриевая соль или кипящая смесь и/или абсорбент, краситель, ароматизатор и в некоторых случаях подслащивающее средство.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение химической формулы 1, его оптический изомер или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака, может вводиться как отдельное терапевтическое средство или может вводиться в комбинации с другими применяемыми противораковыми средствами.

В соответствии с еще одним аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ предупреждения или лечения рака, при этом способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение химической формулы 1, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль в виде активного ингредиента субъекту, нуждающемуся в этом.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения химической формулы 1 или его изомера, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для применения в изготовлении лекарственного средства, применяемого для предупреждения или лечения рака.

Далее в данном документе настоящее изобретение будет подробно описано со ссылкой на примеры и экспериментальные примеры.

Однако следующие примеры и экспериментальные примеры предназначены только для иллюстрации настоящего изобретения, и содержание настоящего изобретения не ограничивается следующими примерами и экспериментальными примерами.

Условия анализа и очистки

Соединения, синтезированные в примерах настоящего изобретения, очищали или подвергали структурному анализу с применением следующих способов.

1. Жидкостная хроматография медианного давления (MPLC) для очистки.

В качестве жидкостной хроматографии среднего давления использовали CombiFlash Rf + UV от TELEDYNE ISCO.

2. LC-MS для анализа (основная система ACQUITY UPLC H-класса). Устройство, оснащенное детектором QDA производства Waters, применяли для системы UPLC (детектор ACQUITY UPLC PDA), произведенной Waters. Используемая колонка представляла собой ACQUITY UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм) от Waters, температура колонки составляла 30°C.

В качестве подвижной фазы А использовали воду, содержащую 0,1% раствор муравьиной кислоты, а в качестве подвижной фазы В ацетонитрил, содержащий 0,1% раствор муравьиной кислоты.

Градиентное состояние (3 мин при 10-100% В и скорость движения = 0,6 мл/мин)

3. Система Prep-150 LC для очистки (препаративно-жидкостная хроматография, УФ-спектрометрия).

Устройство производства Waters использовали для системы Prep 150 LC производства Waters (модуль четвертичного градиента 2545, детектор фотодиодной матрицы 2998, коллектор фракций III). Используемая колонка представляла собой XTERRA Prep RP18 OBD™ (10 мкм, 30×300 мм), и температура колонки была комнатной.

Градиентное состояние (120 мин при 3-100% В и скорость движения = 40 мл/мин).

4. Условия SFC для разделения хиральных соединений.

Использовали препаративную систему SFC 80Q производства Waters. Используемая колонка представляла собой CHIRALPAK AS (10 мкм, 250×30 мм внутренний диаметр) от DAICEL, и температура

колонки была комнатной. Использовали CO_2 в качестве подвижной фазы и метанол, к которому добавляли 0,1% водный раствор аммиака в качестве вспомогательного растворителя, и давали ему перемешаться в течение 130 мин.

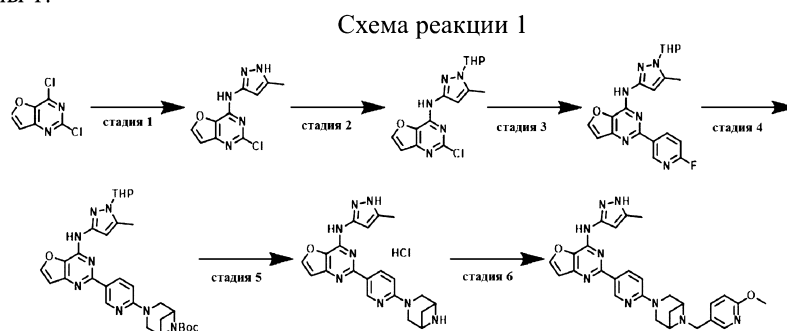
5. Анализ NMR

Анализ NMR выполняли с использованием AVANCE III 400 или AVANCE III 400 HD производства Bruker, и данные выражали в частях на миллион (δ) (ppm).

Применяемые коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. В настоящем изобретении под комнатной температурой понимается температура от приблизительно 20 до 25°C. Роторный испаритель применяли для концентрирования при пониженном давлении или отгонки растворителя.

Пример 1. 2-(6-(6-(6-Метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получали способом, представленным посредством следующей реакционной схемы 1.



Стадия 1. Получение 2-хлор-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина.

После того, как 2,4-дихлорфууро[3,2-d]пиримидин (50 г, 264,55 ммоль, 1 экв.), 5-метил-1H-пиразол-3-амин (26,98 г, 277,78 ммоль, 1,05 экв.) и DIPEA (102,57 г, 793,65 ммоль, 138,24 мл, 3 экв.) растворяли в DMSO (250 мл), полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 12 ч. К реакционной смеси медленно добавляли воду и полученное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество промывали водой, а затем извлекали с получением целевого соединения 2-хлор-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина (62 г).

MS (m/z): 250,1 [M+]⁺.

Стадия 2. Получение 2-хлор-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина.

После того, как 2-хлор-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (60 г, 240,33 ммоль, 1 экв.) и TsOH (8,28 г, 48,07 ммоль, 0,2 экв.) растворяли в THF (600 мл), добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (60,72 г, 721,86 ммоль, 66 мл, 3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляли водный раствор NaHCO_3 (500 мл), EtOAc (500 мл) и воду (1 л), органический слой промывали рассолом (400 мл) после выделения органического слоя и сушили с использованием Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали, концентрировали в вакуумном концентраторе и затем очищали с использованием хроматографии среднего давления (гексан/EtOAc = от 4/1 до 2/1). После очистки полученный продукт концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 2-хлор-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина (60,66 г, 181,74 ммоль, выход 75,62%).

MS (m/z): 334,1 [M+]⁺.

¹H NMR (400 МГц, CDCl_3) δ =7,77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,20 (dd, J=2,8, 10,4 Гц, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,681-3,618 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 4H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,89 (br dd, J=2,8, 13,6 Гц, 1H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H).

Стадия 3. Получение 2-(6-(6-(6-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амина.

После того, как 2-хлор-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-амин (20 г, 59,92 ммоль, 1 экв.), 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (16 г, 71,73 ммоль, 1,20 экв.) и K_2CO_3 (20,70 г, 149,80 ммоль, 2,5 экв.) растворяли в диоксане (400 мл) и воде (20 мл), к нему добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4,89 г, 5,99 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. После фильтрования реакционной смеси фильтрат концентрировали и к нему добавляли воду и EtOAc.

Органический слой собирали и промывали рассолом (1,0 л), а затем сушили с использованием Na_2SO_4 . Органический слой фильтровали, концентрировали в вакуумном концентраторе и затем очищали с использованием хроматографии среднего давления (гексан/EtOAc = от 5/1 до 1/1). После очистки полученный продукт концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения 2-(6-(6-(6-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фууро[3,2-d]пиримидин-4-

амина (22 г, 55,78 ммоль, выход 93,09%).

MS (m/z): 395,4 [M+]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (dt, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 8,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (dd, J=2,8, 8,4 Гц, 1H), 7,11 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,35 (dd, J=2,4, 9,6 Гц, 1H), 3,91 (br d, J=10,8 Гц, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H).

Стадия 4. Получение трет-бутил 3-(5-(4-((5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата

После того, как 2-(6-фторпиридин-3-ил)-N-(5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амин (1 г, 2,54 ммоль, 1 экв.), трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (700 мг, 3,53 ммоль, 1,39 экв.) и K₂CO₃ (2 г, 14,47 ммоль, 5,71 экв.) растворяли в DMSO (10 мл), полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 12 ч. К реакционной смеси добавляли воду и полученное твердое вещество фильтровали. Стадию 4 повторяли 21 раз с получением целевого соединения трет-бутила 3-(5-(4-((5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (22,5 г, 37,82 ммоль, выход 71,02%).

MS (m/z): 573,1 [M+]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ=10,29 (s, 1H), 9,08 (br s, 1H), 8,43 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (br s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,74 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,35 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 4,21 (br d, J=5,2 Гц, 2H), 4,05 (br s, 2H), 3,92 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,66 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 3,48 (br d, J=11,2 Гц, 2H), 2,55 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,87 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 1,76-1,61 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 3H), 1,26 (s, 9H).

Стадия 5. Получение 2-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида

После того, как трет-бутил-3-(5-(4-((5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)фуоро[3,2-d]пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (22 г, 36,98 ммоль, 1 экв.) растворяли в 4М HCl/MeOH (250 мл), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования реакционной смеси при пониженном давлении к ней добавляли ацетон (1 л). Полученный продукт фильтровали, извлекали и затем сушили с получением целевого соединения 2-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорида (22,4 г).

MS (m/z): 389,1 [M+]⁺.

¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ=11,56 (br s, 1H), 10,61 (br s, 1H), 9,23 (br s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,76 (dd, J=2,0, 9,2 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=9,2 Гц, 1H), 7,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,56 (br s, 2H), 4,19 (br s, 4H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,94 (br dd, J=5,6, 10,0 Гц, 1H).

Стадия 6. Получение 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина.

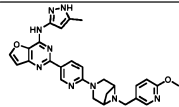
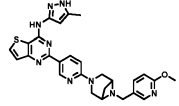
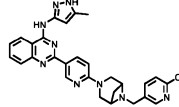
После того, как 2-(6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина дигидрохлорид (22,4 г, 48,55 ммоль), 6-метоксипиридин-3-карбальдегид (9,99 г, 72,83 ммоль, 1,5 экв.) и ТЕА (39,31 г, 388,43 ммоль, 54,06 мл, 8 экв.) растворяли в DMA (250 мл), добавляли NaBH(OAc)₃ (30,87 г, 145,66 ммоль, 3 экв.) и полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли воду (1 л) и EtOAc (1,6 л) и извлекали органический слой. Органический слой промывали рассолом (800 мл), а затем сушили с использованием Na₂SO₄. Органический слой фильтровали, концентрировали с помощью вакуумного концентратора и затем очищали с применением RP-HPLC с получением целевого соединения 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фуоро[3,2-d]пиримидин-4-амина (11,7 г, 22,96 ммоль, выход 47,29%).

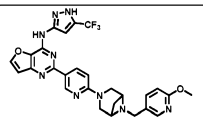
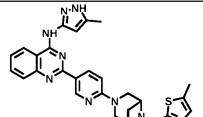
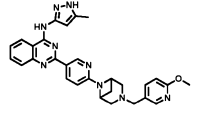
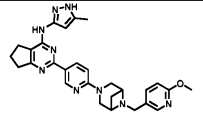
MS (m/z): 510,4 [M+]⁺.

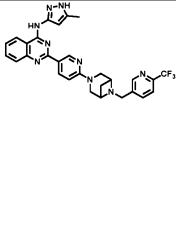
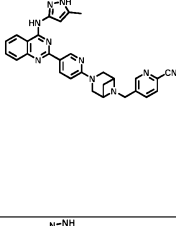
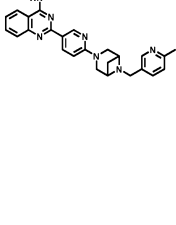
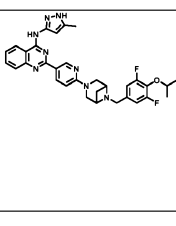
¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ=12,11 (br s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 9,13 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (dd, J=2,0, 8,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (dd, J=6,0, 8,8 Гц, 2H), 6,61 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (br d, J=12,0 Гц, 2H), 3,66 (br d, J=5,6 Гц, 2H), 3,61-3,42 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,56 (brd, J=8,4 Гц, 1H).

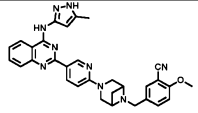
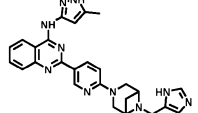
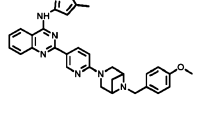
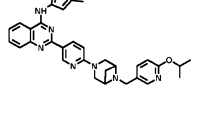
Все иллюстративные соединения (соединения из примеров с 1 по 37) получали посредством способа, аналогичного примеру 1, и названия соединений, химические структурные формулы, результаты анализа NMR и LC-MS для каждого иллюстративного соединения обобщены и показаны в следующей табл. 1.

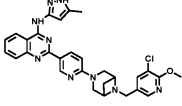
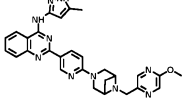
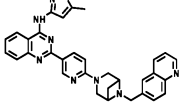
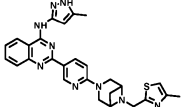
Таблица 1

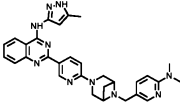
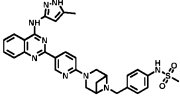
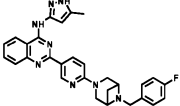
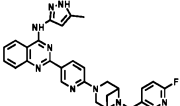
Иллюстративное соединение	Структура	Название соединения	¹ H NMR	LC-MS (m/z)
1		2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12,11 (br s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 9,13 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 6,0, 8,8 Гц, 2H), 6,61 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (br d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,66 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,61 - 3,42 (m, 4H), 2,54 - 2,51 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,56 (br d, J = 8,4 Гц, 1H)	510, 4 [M+H] ⁺
2		2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 11,52 (s, 1H), 9,23 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 5,6, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,62 (dd, J = 23,4, 5,9 Гц, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)	526, 3 [M+H] ⁺
3		2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ = 12,23 (br s, 1H), 10,29 (br s, 1H), 9,24 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,67 - 8,49 (m, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (br d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,65 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 6,84 - 6,68 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,75 (br d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,64 (br d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 4H), 2,53 -	520, 3 [M+H] ⁺

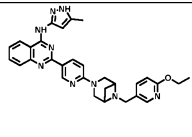
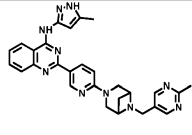
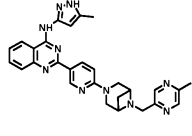
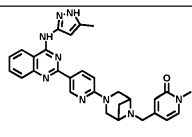
			2,51 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,55 (br d, $J = 8,4$ Гц, 1H)	
4		2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)фуоро[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 9,11$ (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,65 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,45 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,68 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,86 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 – 3,79 (m, 2H), 3,78 – 3,74 (m, 2H), 3,68 (dd, $J = 6,0, 1,8$ Гц, 2H), 2,69 – 2,66 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H)	564,3 [M+H] ⁺
5		<i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2-(6-(6-(5-метилтиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 10,34$ (s, 1H), 9,23 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,64 – 8,51 (m, 2H), 7,83 – 7,72 (m, 2H), 7,47 (ddd, $J = 8,2, 6,0, 2,2$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 6H), 3,60 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 2,56 (dd, $J = 11,6, 3,6$ Гц, 1H), 2,41 (d, $J = 1,0$ Гц, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H)	510,4 [M+H] ⁺
6		2-(6-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,91$ (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,24 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,57 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J = 4,6, 1,1$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (dd, $J = 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J = 34,3, 12,5$ Гц, 2H), 3,78 (d, $J = 22,3$ Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (dd, $J = 13,2, 6,6$ Гц, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,64 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H)	520,4 [M+H] ⁺
7		2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 10,90$ (s, 1H), 9,19 (dd, $J = 22,3, 2,5$ Гц, 1H), 8,67 (dd, $J = 24,6, 9,5$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 36,6, 2,5$ Гц, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 42,7, 9,4$ Гц, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,6,$	510,3 [M+H] ⁺

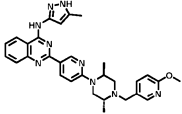
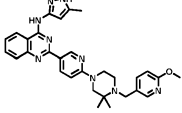
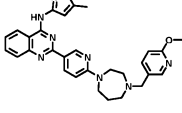
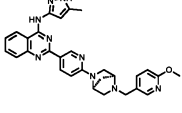
		тил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)дигидро-5 <i>H</i> -циклопента[<i>d</i>]пиримидин-4-амин	7,2 Гц, 1H), 6,51 (d, <i>J</i> = 4,7 Гц, 1H), 4,64 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4,56 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 4,26 – 4,05 (m, 6H), 3,88 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H), 3,13 (q, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,33 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 3H), 2,16 (s, 2H)	
8		<i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2-(6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хинозолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,22 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,24 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 2H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,1, 2,1 Гц, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,79 – 3,59 (m, 8H), 2,58 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H)	558,5 [M+H] ⁺
9		5-((3-(5-(4-((5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-дизабикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)пиколинонитрил	¹ H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,22 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,23 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,74 (dd, <i>J</i> = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 2H), 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,2, 2,0 Гц, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,81 – 3,56 (m, 8H), 2,58 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H)	515,5 [M+H] ⁺
10		<i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2-(6-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хинозолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,22 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,23 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,62 – 8,54 (m, 2H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,3 Гц, 1H), 7,47 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,1, 2,1 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 3,69 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 3,58 (d, <i>J</i> = 25,7 Гц, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,41 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,59 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H)	504,5 [M+H] ⁺
11		2-(6-(6-((3,5-дифтор-4-изопропоксibenзил)-3,6-дизабикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хинозолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,19 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,23 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 8,63 – 8,53 (m, 2H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,1, 2,1 Гц, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,32 (hept, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 3,72 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H)	583,5 [M+H] ⁺

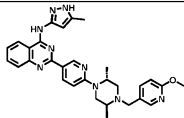
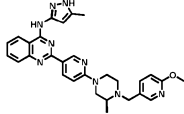
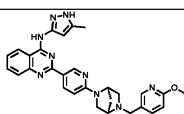
			ц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 1,26 (d, $J = 6,1$ Гц, 6H)	
12		2-метокси-5-((3-(5-(4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазобифендицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)бензонитрил	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,23 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,64 – 8,52 (m, 2H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,47 (ddd, $J = 8,3, 6,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 3,68 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H)	544, 5 [M+H] ⁺
13		2-(6-(6-((1H-имидазол-5-ил)метил)-3,6-диазобифендицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, MeOD) $\delta = 9,19$ (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,55 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Гц, 1H), 8,26 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 3H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,46 – 4,10 (m, 3H), 4,06 – 3,95 (m, 5H), 2,39 (s, 3H)	479, 4 [M+H] ⁺
14		2-(6-(6-(4-метоксибензил)-3,6-дизабифендицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 10,54$ (s, 1H), 9,25 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,64 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,57 (d, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (ddd, $J = 8,2, 5,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,54 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,57 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H)	519, 4 [M+H] ⁺
15		2-(6-(6-((6-изопропокси)пиридин-3-ил)метил)-3,6-дизабифендицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, MeOD) $\delta = 9,20$ (s, 1H), 8,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 – 7,73 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,20 (dt, $J = 12,3, 6,1$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J = 12,8$ Гц, 4H), 3,76 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H)	548, 4 [M+H] ⁺

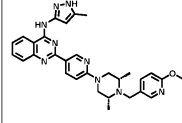
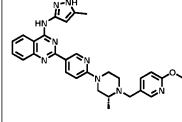
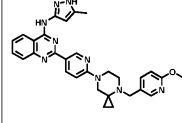
16		2-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пирозол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,47 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 25,6, 8,5 Гц, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,47 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 3,60 (d, J = 16,5 Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H)	555,4 [M+H] ⁺
17		2-(6-((5-метоксипиразин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пирозол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, MeOD) δ = 9,18 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,52 (dd, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,98 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,67 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,71 (d, J = 9,0 Гц, 1H)	521,4 [M+H] ⁺
18		N-(5-метил-1H-пирозол-3-ил)-2-(6-(6-(хинолин-6-ил)-метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,97 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,26 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,86 (dd, J = 4,1, 1,6 Гц, 1H), 8,64 – 8,55 (m, 2H), 8,34 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 10,3, 3,7 Гц, 3H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,82 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 3,76 (d, J = 5,8 Гц, 4H), 3,61 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,60 (dd, J = 12,9, 6,3 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,62 (d, J = 8,4 Гц, 1H)	540,4 [M+H] ⁺
19		N-(5-метил-1H-пирозол-3-ил)-2-(6-(6-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 10,46 (s, 1H), 9,24 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,57 (d, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (ddd, J = 8,2, 6,0, 2,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 6H), 3,61 (d, J = 11,	510,4 [M+H] ⁺

			4 Гц, 2H), 2,59 (dd, $J = 13,5, 6,4$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (d, $J = 0,7$ Гц, 3H), 1,62 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H)	
20		2-(6-(6-((6-диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,49$ (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,68 (t, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J = 17,3, 8,9$ Гц, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,17 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,99 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,52 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 1H)	533, 4 [M+H] ⁺
21		4-((3-(5-(4-((5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабцикло[3.1.1]гептан-6-ил)фенил)метансульфонамид	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,25$ (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,56 (dd, $J = 9,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,64 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,27 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,64 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,46 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,15 (d, $J = 10,1$ Гц, 2H), 3,98 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H)	582, 4 [M+H] ⁺
22		2-(6-(6-(4-фторбензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,90$ (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,65 – 8,52 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J = 8,2, 5,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 8,3, 5,8$ Гц, 2H), 7,13 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,80 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 13,7$ Гц, 4H), 3,60 (s, 4H), 2,58 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H)	507, 5 [M+H] ⁺
23		2-(6-(6-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,93$ (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,25 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,63 – 8,53 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (td, $J = 8,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,78 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 7,48 (ddd, $J = 8,2, 5,8, 2,3$ Гц, 1H),	508, 4 [M+H] ⁺

		л)хиназолин-4-амин	7,12 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,75 (dd, $J = 22,7, 8,8$ Гц, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,56 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,34 (d, $J = 9,2$ Гц, 3H), 1,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H)	
24		2-(6-(6-((6-этоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 12,02$ (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,27 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,65 – 8,56 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 3H), 7,49 (ddd, $J = 8,2, 6,0, 2,2$ Гц, 1H), 6,84 (t, $J = 9,7$ Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,31 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4,25 – 4,05 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H)	534, 5 [M+H] ⁺
25		N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-(6-(2-метилпиридин-5-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 12,10$ (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 8,68 – 8,56 (m, 2H), 7,84 (q, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,54 (dd, $J = 10,5, 4,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (dd, $J = 37,3, 15,8$ Гц, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H)	505, 5 [M+H] ⁺
26		N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-(6-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 11,84$ (s, 1H), 10,32 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 9,25 (t, $J = 4,0$ Гц, 1H), 8,63 – 8,54 (m, 3H), 8,42 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,47 (ddd, $J = 8,2, 5,9, 2,2$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,75 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H)	505, 5 [M+H] ⁺
27		1-метил-4-((3-(5-(4-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)пиридин-2(1H)-он	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO- d_6) $\delta = 12,21$ (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,14 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Гц, 1H), 8,61 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,86 – 7,84 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,48 (ddd, $J = 8,3, 6,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,56 (ddd, $J = 13,8, 8,6, 0,7$ Гц, 2H), 4,40 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 2H),	520, 5 [M+H] ⁺

			3,14 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 2,73 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H)	
28		2-(6-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,21 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,46 (ddd, $J = 8,3, 6,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,90 – 6,74 (m, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,61 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 3,45 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 3,30 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 3,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,77 (dd, $J = 11,7, 4, 2$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,17 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,01 – 0,99 (m, 3H)	536,5 [M+H] ⁺
29		2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,21 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,12 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,67 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,2, 6,4, 1,8$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 8,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,48 (d, $J = 15,3$ Гц, 4H), 2,43 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,15 (s, 6H)	536,5 [M+H] ⁺
30		2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1,4-дизепан-1-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,20 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,16 – 9,10 (m, 1H), 8,58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,07 – 8,00 (m, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,45 (ddd, $J = 8,2, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,72 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,71 (t, $J = 5,0$ Гц, 2H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,91 – 1,85 (m, 2H)	522,4 [M+H] ⁺
31		2-(6-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,21 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,14 – 9,10 (m, 1H), 8,58 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7	520,5 [M+H] ⁺

		<i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1,45 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,4, 1,8 Гц, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,5, 0,7 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (d, <i>J</i> = 10,6 Гц, 2H), 3,40 (dd, <i>J</i> = 9,9, 2,2 Гц, 1H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 2,52 (d, <i>J</i> = 3,5 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,94 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 1H), 1,80 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H)	
32		2-(6-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,21 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 8,47 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 7,46 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,4, 1,8 Гц, 1H), 6,90 – 6,71 (m, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 3,45 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 3,30 (d, <i>J</i> = 3,7 Гц, 1H), 3,12 – 3,05 (m, 1H), 2,77 (dd, <i>J</i> = 11,7, 4,2 Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 (dd, <i>J</i> = 11,8, 1,9 Гц, 1H), 1,17 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 1,00 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H)	536,5 [M+H] ⁺
33		(<i>S</i>)-2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,20 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,14 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,3, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 1H), 3,92 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 2,97 (dd, <i>J</i> = 12,8, 8,8 Гц, 1H), 2,70 (dt, <i>J</i> = 11,7, 3,6 Гц, 1H), 2,48 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,1 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 9,8, 3,3 Гц, 1H), 1,18 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H)	522,5 [M+H] ⁺
34		2-(6-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-дизабнцкло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)- <i>N</i> -(5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)хин	¹ H NMR (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,18 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,15 – 9,10 (m, 1H), 8,58 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 2H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (ddd, <i>J</i> = 8,3, 6,4, 1,8 Гц, 1H), 6,78 – 6,59 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 3,8	520,4 [M+H] ⁺

		азолин-4-амин	2 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (d, $J = 10,3$ Гц, 2H), 3,40 (dd, $J = 9,9, 2,2$ Гц, 1H), 2,87 (dd, $J = 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 2,52 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,94 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 1,80 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H)	
35		2-(6-((3R,5S)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1 2,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,13 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,48 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,2, 6,4, 1,9$ Гц, 1H), 6,97 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 8,5, 0,6$ Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,26 (d, $J = 11,1$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 2,75 (dd, $J = 12,9, 10,2$ Гц, 2H), 2,63 – 2,55 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,09 (d, $J = 6,0$ Гц, 6H)	536, 5 [M+H] ⁺
36		(R)-2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хинолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1 2,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,3, 6,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4, 0,7$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,08 (dt, $J = 12,3, 3,0$ Гц, 1H), 4,00 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3,92 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 3,15 (ddd, $J = 12,8, 8,2, 3,4$ Гц, 1H), 2,97 (dd, $J = 12,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,50 – 2,46 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (ddd, $J = 13,0, 10,4, 3,2$ Гц, 1H), 1,18 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H)	522, 5 [M+H] ⁺
37		2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4,7-диазаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин	$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 1 2,21 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,15 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,59 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (ddd, $J = 8,3, 6,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,78 (ddd, $J = 8,4, 2,4, 0,7$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,83 (q, $J = 5,8, 5,3$ Гц, 6H), 3,70 – 3,65 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,64 (dt, $J = 11,8, 1,9$ Гц, 3H)	534, 5 [M+H] ⁺

Экспериментальный пример 1. Оценка способности ингибировать фермент RET

Следующий эксперимент проводили для оценки ингибирующей активности фермента RET соединения согласно настоящему изобретению.

Соединение примера подвергали взаимодействию с очищенным ферментом RET человека (658-конец, SIGNALCHEM) для оценки способности ингибировать фермент посредством следующего способа. В качестве реакционного буфера использовали композицию из 40 mM Tris-HCl pH 7,4, 20 mM MgCl₂, 0,5 мг/мл BSA и 50 мкМ DTT, и все экспериментальные материалы подвергали реакции с реакционным буфером. После того, как фермент RET человека (658-конец, 0,8 нг) реагировал с очищенной АТФ (10 мкМ) и определенным раствором субстрата при 25°C в течение 1 ч во время эксперимента, активность фермента подтверждали с применением анализа *in vitro* ADP-Glo™ (Promega). Люминесценцию измеряли путем взаимодействия реакционного раствора для определения активности фермента, реакционного раствора ADP-Glo и раствора для определения активности фермента в соотношении 2:2:1. Степень ингибирования активности фермента в соответствии с концентрацией каждого соединения при обработке рассчитывали на основе флуоресценции активности фермента в контрольной группе растворителя, в которой соединение не обрабатывали, и в этом случае концентрации каждого соединения, которое подавляет ингибирование активности фермента на 50% определяли в виде значения IC₅₀ (нМ). IC₅₀ (нМ) каждого соединения определяли с помощью 3 наборов данных и получали с применением программного обеспечения Prism (версия 7.01, GraphPad). Результаты показаны в следующей табл. 2.

Экспериментальный пример 2. Оценка ингибирующей активности в отношении пролиферации клеток медуллярного рака щитовидной железы и рака легких, которые экспрессируют гены слияния RET.

Для оценки ингибирующей активности соединения согласно настоящему изобретению в отношении пролиферации клеток медуллярного рака щитовидной железы и пролиферации клеток рака легкого, которые экспрессируют гены слияния RET, проводили следующий эксперимент.

Среди линий клеток рака легких, которые экспрессируют гены слияния RET, клетки LC-2/ad куль-

тивировали после добавления 10% раствора FBS (HyClone) к RPMI:F12 (1:1) (Invitrogen), и F-12 (Invitrogen) с добавлением 10% раствора FBS использовали для клеток ТТ. RPMI-1640 с добавлением 10% FBS и 5 нг/мл IL-3 (R&D Systems) использовали для клеток Ва/Ф3. Трансдуцированные клетки Ва/Ф3 культивировали путем добавления 1 мкг/мл пурамицина (Invitrogen) в ту же среду. За 24 ч до обработки клеток соединением от 3000 до 5000 клеток вносили аликвотами в каждую лунку 96-луночного планшета белого цвета с прозрачным дном (Corning). Соединение разводили в DMSO (3-кратное разведение, всего 12 концентраций) и вводили 0,5 мкл соединения так, чтобы конечная концентрация составляла от 0,3 нМ до 50 мкМ. Для измерения живых клеток через 72 ч после обработки соединением клетки хранили при комнатной температуре в течение 10 мин с использованием люминесцентного средства для повышения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo (Promega), а затем измеряли интенсивность люминесценции с применением ридера (SynergyNeo, Biotek). Каждый эксперимент повторяли в трех повторах. Результат рассчитывали с помощью соотношения роста клеток (%) по сравнению с контролем. График строили с применением программы GraphPad Prism версии 5.0 и рассчитывали значение GI₅₀ (нМ). Результаты показаны в следующей табл. 2.

Таблица 2

Иллюстративное соединение	Ферментативный анализ (IC ₅₀ , нМ)				Клеточный анализ (GI ₅₀ , нМ)				
	RET (WT)	RET (V804M)	CCDC6-RET	LC-2/ad	Ва/Ф3 (наивный)	Ва/Ф3 CCDC6-RET (WT)	Ва/Ф3 KIF5B-RET (WT)	Ва/Ф3 KIF5B-RET (V804M)	ТТ
1	18	2,2	1,8	14	4896	59	19	19	88
2	12				4380	49	11	14	48
3	7	0,7	0,9	60	2301	51	13	3	30
4	>15000				>15000			>15000	>15000
5	18				1056	41	7	4	
6	27				9223	166	67	70	
7	10				6068	45	15	7	41
8	32				1979	51	12	23	
9	30				822	62	23	23	
10	10				920	39	9	10	
11								119	
12	38				2541	52	15	49	
13								2449	
14	10				2695	33	11	22	
15	40				3097	75	24	30	
16	60				4014	127	42	39	
17	11				867	46	10	7	
18	34				4603	67	28	25	
19	40				1233	120	29	28	
20	14				2784	44	11	6	
21								117	
22	20				1218	55	20	6	
23	15				1301	57	14	19	
24	14				4321	53	12	10	
25	7				1651	50	14	21	
26	7				973	37	10	10	
27								159	
28								321	
29	123				6316	454	164	89	
30	34				1127	99	44	25	
31	25				1685	66	18	12	
32								239	
33								121	
34	16				2591	65	19	20	
35								328	
36	59				4803	259	63	32	
37	219				4648	305	107	50	

В столбце для ферментного анализа RET (WT) представляет собой немутантную форму, RET (V804M) представляет собой мутировавшую форму, в которой аминокислота V в положении 804 RET заменена на M, а CCDC6-RET представляет собой форму, в которой ген RET (WT) и ген CCDC6 сливаются.

В столбце для клеточного анализа LC-2/ad (с геном CCDC6-RET) представляет собой линию клеток рака легкого, линия клеток ТТ (без гена RET (WT)) представляет собой линию клеток рака щитовидной железы, Ва/Ф3 CCDC6-RET (WT), Ва/Ф3 KIF5B-RET (WT) и Ва/Ф3 KIF5B-RET (V804M) представляют собой клетки, в которых связанные с заболеванием признаки (CCDC6-RET, KIF5B-RET и KIF5B-RET (V804M)) вводят в клетки Ва/Ф3, а Ва/Ф3 (наивный) представляет собой клетку, которая не является

трансдуцированной.

Как показано в табл. 2, в результате измерения ингибирующей активности роста клеток каждого иллюстративного соединения в отношении клеток LC-2/ad, наивных клеток Ва/Ф3, клеток Ва/Ф3 CCDC6-RET, Ва/Ф3 KIF5B-RET, Ва/Ф3 KIF5B -RET (V804M) и ТТ, можно подтвердить, что иллюстративное соединение по настоящему изобретению отлично ингибирует пролиферацию линии клеток Ва/Ф3 и линий клеток медуллярного рака щитовидной железы или рака легкого, которые экспрессируют гены слияния RET.

Таким образом, как подтверждено в экспериментах, соединение по настоящему изобретению может подавлять пролиферацию раковых клеток и, таким образом, может успешно применяться в качестве фармацевтической композиции для предупреждения и лечения рака, например, медуллярного рака щитовидной железы или рака легкого.

Экспериментальный пример 3. Оценка ингибирующей активности соединения согласно настоящему изобретению в отношении различных киназ

Следующий эксперимент проводили для оценки ингибирующей активности соединения согласно настоящему изобретению в отношении большего количества ферментов. В частности, для примеров 1 и 3, выбранных среди иллюстративных соединений по настоящему изобретению, селективность фермента (киназы) измеряли путем применения DiscoverX, и эксперимент проводили с применением панели анализа киназ ScanMAX™. В этом случае концентрацию лекарственного средства, обработанного ферментом, принимали за 1 мкМ в DMSO, скорректированный процент (% контроля) определяли таким же образом, как в следующем уравнении 1, а результаты показаны в следующей табл. 3.

Уравнение 1.

(Иллюстративное соединение - положительный контроль)/(отрицательный контроль - положительный контроль)×100

В данном случае положительный контроль относится к соединению, демонстрирующему скорректированный процент, составляющий 0%, а отрицательный контроль демонстрирует скорректированный процент, составляющий 100%, по отношению к DMSO. Кроме того, определяли, что селективность фермента по настоящему изобретению является активной в отношении соответствующего фермента, когда скорректированный процент составлял < 35% (т.е. менее 35%).

Таблица 3

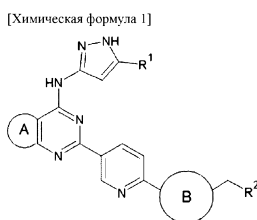
Киназа	Пример 1	Пример 3	Киназа	Пример 1	Пример 3
ABL1(H396P)-нефосфорилированная	10	2,5	FLT3-аутоингибирующая	9,8	11
ABL1(H396P)-фосфорилированная	28	21	FRK	18	34
ABL1(M351T)-фосфорилированная	16	15	GCN2 (домен киназы 2, S808G)	8	0,2
ABL1(Q252H)-фосфорилированная	15	17	НСК	4,1	3,2

ABL1(T315I)-нефосфорилированная	20	2,9	ICK		33	28
ABL1(T315I)-фосфорилированная	19	3,2	ITK		2	1,6
ABL1(Y253F)-фосфорилированная	20	21	ЯК1(домен каталитический)	ЯН1-	15	9,7
ABL1-фосфорилированная	30	15	ЯК1(домен псевдокиназа)	ЯН2-	21	2,9
АМПК-альфа1	26	33	ЯК2(домен каталитический)	ЯН1-	0,1	0
AURKA	4,1	2,2	ЯК3(домен каталитический)	ЯН1-	0,55	1,9
AURKC	15	21	К1Т(А829Р)		2,8	11
AXL	1,2	0	К1Т(Д816V)		32	6,5
BLK	1,4	0,05	К1Т(V559D)		34	4,2
BTK	17	16	LCK		2,5	1,8
CSNK2A1	2,4	1,5	МАР3К2		27	7,4
CSNK2A2	0	0,3	МЕК2		24	17
DAPK3	19	34	МЕК3		27	4,9
DDR1	25	12	МЕК5		9,9	2,2
DDR2	16	30	MERTK		34	6,2
DLK	29	19	MST1		25	30
EGFR(L747-E749del, A750P)	16	17	PDGFRB		15	2,7
EGFR(L858R,T790M)	6,9	6,6	PLK4		1,3	1,2
EGFR(T790M)	8,1	16	RET		0	0
EPHB6	2,6	4,8	RET(M918T)		0,9	0,25
FGFR1	11	4,3	RET(V804L)		1,1	0,4
FGR	12	8,4	RET(V804M)		0	0
FLT3	1,2	0,55	Р1ОК3		13	30
FLT3(D835H)	6,7	2,7	SNARK		22	17
FLT3(D835V)	1,3	0	SRC		0,7	0
FLT3(D835Y)	1,5	0,55	SYK		3,1	2,2
FLT3(ITD)	4,9	1,2	TRKA		0	0
FLT3(ITD,D835V)	0	0	TRKB		1,6	2,1
FLT3(ITD,F691L)	1,4	8,8	TRKC		0,45	1
FLT3(K663Q)	2,2	0,1	ТҮК2(домен каталитический)	ЯН1-	0,2	5,3
FLT3(N841I)	0	0	YES		11	3,8
FLT3(R834Q)	23	9,1	YSK4		6,2	5

Как может быть подтверждено в табл. 3, можно отметить, что соединение согласно настоящему изобретению имеет значение, которое меньше, чем скорректированный процент 35% по сравнению с ABL1(H396P)-нефосфорилированной, ABL1(H396P)-фосфорилированной, ABL1(M351T)-фосфорилированной, ABL1(Q252H)-фосфорилированной, ABL1(T315I)-нефосфорилированной, ABL1(T315I)-фосфорилированной, ABL1(Y253F)-фосфорилированной, ABL1-фосфорилированной, АМПК-альфа 1, AURKA, AURKC, AXL, BLK, BTK, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK3, DDR1, DDR2, DLK, EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L858R,T790M), EGFR(T790M), EPHB6, FGFR1, FGR, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V), FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-аутоингибированной, FRK, GCN2(домен киназы 2,S808G), HCK, ICK, ITK, ЯК1(домен ЯН1-каталитический), ЯК1(домен ЯН2-псевдокиназа), ЯК2(домен ЯН1-каталитический), ЯК3(домен ЯН1-каталитический), К1Т(А829Р), К1Т(Д816V), К1Т(V559D), LCK, МАР3К2, МЕК2, МЕК3, МЕК5, MERTK, MST1, PDGFRB, PLK4, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), Р1ОК3, SNARK, SRC, SYK, TRKA, TRKB, TRKC, ТҮК2(домен ЯН1-каталитический), YES или киназой YSK4. Это предполагает, что соединение согласно настоящему изобретению проявляет супрессорную активность против перечисленных выше ферментов и характеризуется полезным эффектом при применении при заболеваниях, ассоциированных с перечисленными выше ферментами. Следовательно, производное соединение согласно настоящему изобретению можно успешно применять в качестве композиции для лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с перечисленными выше ферментами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение следующей химической формулы 1, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль



где (A) представляет собой фуран, тиофен, бензол или циклопентен,

R¹ представляет собой прямой или разветвленный C₁-C₃-алкил, где R¹ не замещен или замещен по меньшей мере одним галогеном,

кольцо В представляет собой диазабициклопептан, пиперазин, diaзепан или diaзаспирооктан, где кольцо В не замещено или замещено по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₆-алкилом,

R² представляет собой пиридинил, тиазолил, фенил, имидазолил, пиазинил, хинолинил, пиримидинил или пиридонил, где R² не замещен или замещен по меньшей мере одним R³, и

R³ представляет собой по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₆-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₆-алкокси, галогена, C₁-C₃-алкансульфонамидо, amino, замещенного по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₃-алкилом, и нитрила.

2. Соединение, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где кольцо В представляет собой 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, пиперазин, diaзепан или 4,7-диазаспиро[2,5]октан.

3. Соединение, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, где кольцо В связано с другой смежной группой посредством двух атомов азота.

4. Соединение, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где в случае, когда R² представляет собой пиридинил, тиазолил, фенил, пиазинил, пиримидинил или пиридонил, R² замещен по меньшей мере одним R³ или когда R² представляет собой имидазолил или хинолин, R² не замещен и

R³ представляет собой по меньшей мере один заместитель, выбранный из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила, линейного или разветвленного C₁-C₃-галогеналкила, линейного или разветвленного C₁-C₃-алкокси, галогена, C₁-C₃-алкансульфонамидо, amino, замещенного по меньшей мере одним линейным или разветвленным C₁-C₃-алкилом, и нитрила.

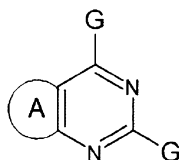
5. Соединение, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где соединение химической формулы 1 представляет собой любое соединение, выбранное из следующих соединений:

<1> 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амин; <2> 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин; <3> 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <4> 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-(трифторметил)-1Н-пиазол-3-ил)фуро[3,2-d]пиримидин-4-амин; <5> N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)-2-(6-(6-((5-метилпиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <6> 2-(6-(3-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <7> 2-(6-(6-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин; <8> N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)-2-(6-(6-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <9> 5-((3-(5-(4-((5-метил-1Н-пиазол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)пиколинитрил; <10> N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)-2-(6-(6-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <11> 2-(6-(6-(3,5-дифтор-4-изопропоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <12> 2-метокси-5-((3-(5-(4-((5-метил-1Н-пиазол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)бензонитрил; <13> 2-(6-(6-((1Н-имидазол-5-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <14> 2-(6-(6-(4-метоксибензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <15> 2-(6-(6-((6-изопропоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <16> 2-(6-(6-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <17> 2-(6-(6-((5-метоксипиазин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)хиназолин-4-амин; <18> N-(5-метил-1Н-пиазол-3-ил)-2-(6-(6-(хинолин-6-илметил)-3,6-диаза-

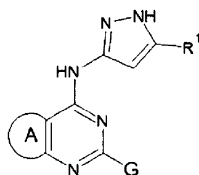
бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <19> N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-(6-((4-метилтиазол-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <20> 2-(6-(6-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <21> N-(4-((3-(5-(4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)фенил)метансульфоамид; <22> 2-(6-(6-(4-фторбензил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <23> 2-(6-(6-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <24> 2-(6-(6-((6-этоксипиридин-3-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <25> N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-(6-((2-метилпиримидин-5-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <26> N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(6-(6-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)хиназолин-4-амин; <27> 1-метил-4-((3-(5-(4-((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)хиназолин-2-ил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)пиридин-2(1H)-он; <28> 2-(6-((2S,5R)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <29> 2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <30> 2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1,4-дизепан-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <31> 2-(6-((1S,4S)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <32> 2-(6-((2R,5S)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <33> (S)-2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <34> 2-(6-((1R,4R)-5-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <35> 2-(6-((3R,5S)-4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин; <36> (R)-2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин и <37> 2-(6-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-3-ил)-N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)хиназолин-4-амин.

6. Способ получения соединения химической формулы 1, при этом способ включает получение соединения химической формулы 3 из соединения химической формулы 2; получение соединения химической формулы 4 из соединения химической формулы 3; получение соединения химической формулы 5 из соединения химической формулы 4; получение соединения химической формулы 6 из соединения химической формулы 5; получение соединения химической формулы 7 из соединения химической формулы 6 и получение соединения химической формулы 1 из соединения химической формулы 7

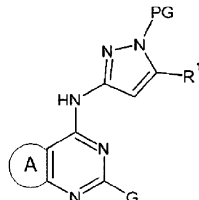
[Химическая формула 2]



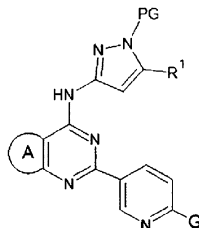
[Химическая формула 3]



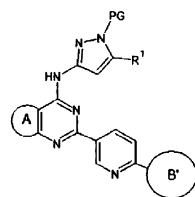
[Химическая формула 4]



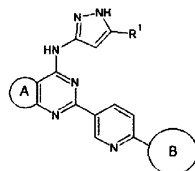
[Химическая формула 5]



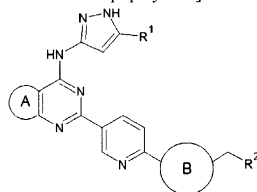
[Химическая формула 6]



[Химическая формула 7]



[Химическая формула 1]



где R^1 , R^2 $\text{\textcircled{A}}$ и кольцо В представляют собой то же самое, что определено в п.1,
 G представляет собой уходящую группу,
 PG представляет собой защитную группу и

Кольцо В' имеет ту же структуру, что и кольцо В, но представляет собой форму, в которой один атом азота защищен защитной группой.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение химической формулы 1, его изомер, его сольват, его гидрат или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 в качестве активного ингредиента для предупреждения или лечения рака.

8. Фармацевтическая композиция по п.7, где соединение проявляет ингибирующую активность в отношении одной или нескольких протеинкиназ, выбранных из группы, состоящей из ABL1(H396P)-нефосфорилированной, ABL1(H396P)-фосфорилированной, ABL1 (M351T)-фосфорилированной, ABL1(Q252H)-фосфорилированной, ABL1(T315I)-нефосфорилированной, ABL1(T315I)-фосфорилированной, ABL1(Y253F)-фосфорилированной, ABL1-фосфорилированной, AMPK-альфа 1, AURKA, AURKC, AXL, BLK, BTK, CSNK2A1, CSNK2A2, DAPK3, DDR1, DDR2, DLK, EGFR(L747-E749del, A750P), EGFR(L858R,T790M), EGFR(T790M), EPHB6, FGFR1, FGR, FLT3, FLT3(D835H), FLT3(D835V),

FLT3(D835Y), FLT3(ITD), FLT3(ITD,D835V), FLT3(ITD,F691L), FLT3(K663Q), FLT3(N841I), FLT3(R834Q), FLT3-аутоингибированной, FRK, GCN2(домен киназы 2,S808G), HCK, ICK, ITK, JAK1(домен JH1-каталитический), JAK1(домен JH2-псевдокиназа), JAK2(домен JH1-каталитический), JAK3(домен JH1-каталитический), KIT(A829P), KIT(D816V), KIT(V559D), LCK, MAP3K2, MEK2, MEK3, MEK5, MERTK, MST1, PDGFRB, PLK4, RET, RET(M918T), RET(V804L), RET(V804M), RIOK3, SNARK, SRC, SYK, TRKA, TRKB, TRKC, TYK2(домен JH1-каталитический), YES или YSK4.

9. Фармацевтическая композиция по п.7, где соединение проявляет ингибирующую активность фермента RET.

10. Фармацевтическая композиция по п.7, где рак представляет собой один или несколько видов рака, выбранных из группы, состоящей из псевдомиксомы, внутривенной холангиокарциномы, гепатобластомы, рака печени, рака щитовидной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, рака толстой кишки, рака яичек, миелодиспластического синдрома, глиобластомы, рака полости рта, рака губы, грибовидного микоза, острого миелогенного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, базально-клеточной карциномы, эпителиального рака яичников, рака зародышевых клеток яичников, рака молочной железы у мужчин, рака головного мозга, аденомы гипофиза, множественной миеломы, рака желчного пузыря, рака желчных протоков, колоректального рака, хронического миелолейкоза, хронического лимфолейкоза, ретинобластомы, хориоидальной меланомы, рака фатерова соска, рака мочевого пузыря, рака брюшины, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, рака околоносовых пазух, мелко-клеточного рака легких, рака языка, астроцитомы, мелкоклеточного рака легких, рака головного мозга детей, лимфомы детей, лейкоза детей, рака тонкого кишечника, менингиомы, рака пищевода, нейроглиомы, рака почечной лоханки, рака почек, рака сердца, рака двенадцатиперстной кишки, злокачественного рака мягких тканей, злокачественного рака кости, злокачественной лимфомы, злокачественной мезотелиомы, злокачественной меланомы, рака глаза, рака вульвы, рака мочеоточника, уротелиального рака, рака неизвестной первичной локализации, лимфомы желудка, рака желудка, карциноидных опухолей желудка, стромального рака желудочно-кишечного тракта, рака Вильмса, рака молочной железы, саркомы, рака полового члена, рака глотки, гестационной трофобластической болезни, рака шейки матки, рака эндометрия, саркомы матки, рака предстательной железы, метастатического рака кости, метастатического рака головного мозга, рака средостения, рака прямой кишки, карциноидных опухолей прямой кишки, рака влагалища, рака спинного мозга, невриномы слухового нерва, рака поджелудочной железы, рака слюнной железы, саркомы Капоши, болезни Педжета, рака миндалин, плоскоклеточного рака, аденокарциномы легкого, рака легкого, плоскоклеточного рака легкого, рака кожи, рака анального канала, рабдомиосаркомы, рака гортани, рака плевральной оболочки, рака крови и рака тимуса.

11. Фармацевтическая композиция по п.7, где рак представляет собой рак, который экспрессирует ген слияния RET.

