



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2018138471, 18.04.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

15.04.2016 GB 1606631.8;

14.11.2016 GB 1619277.5

(43) Дата публикации заявки: 15.05.2020 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.11.2018

(86) Заявка РСТ:

GB 2017/051076 (18.04.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/178844 (19.10.2017)

Адрес для переписки:

191036, Санкт-Петербург, а/я 24 "НЕВИНПАТ"

(71) Заявитель(и):

**КЭНСЕР РИСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД (GB)**

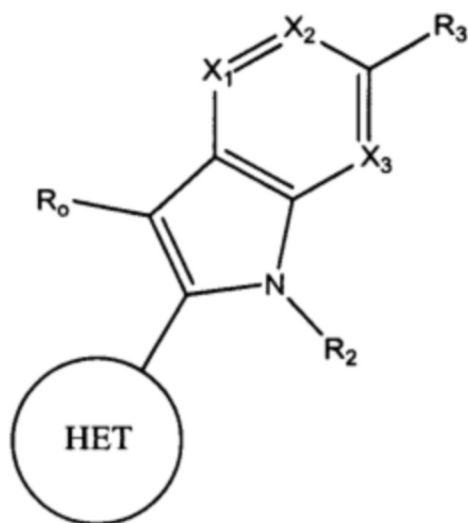
(72) Автор(ы):

ДЖОРДАН Аллан (GB),**НЬЮТОН Ребекка (GB),****ВАШКОВИЧ Богдан (GB),****САТТОН Джонатан Марк (GB),****ХИНД Джордж (GB),****ПАОЛЕТТА Сильвия (GB),****ФОРДАЙС Юэн Александер Фрейзер (GB)**

(54) Гетероциклические соединения в качестве ингибиторов киназы RET

(57) Формула изобретения

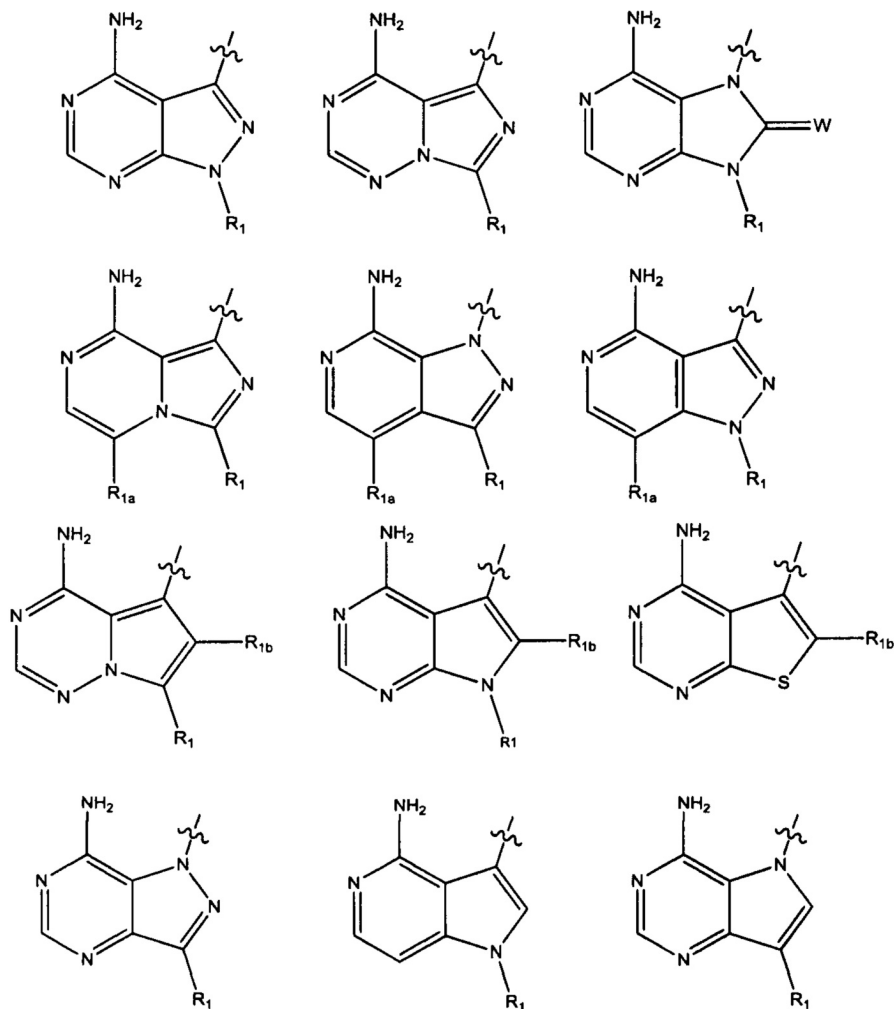
1. Соединение или соединения или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, характеризующиеся структурной формулой (Id), показанной ниже:



(Id),

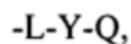
где:

HET выбран из одного из следующих:



где обозначает точку присоединения;

R₁ выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы



где:

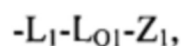
L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a) или N(R_a)SO₂, при этом каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, уреидо, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_e, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_yR_c (где y равняется 0, 1 или 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_d)(R_c)R_e или (CH₂)_zNR_cR_d (где z равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R_c, R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R_c и R_d могут быть связаны таким образом, что они вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено

одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксиль; или

Q необязательно замещен группой формулы:



где:

L_1 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q1} отсутствует или выбран из либо O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_g)C(O)N(R_f), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f), либо N(R_f)SO₂, при этом каждый из R_f и R_g независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z_1 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z_1 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксиль, карбоксиль, карбамоиль, сульфамойл, меркапто, уреидо, ариль, гетероариль, гетероциклиль, (3-6C)циклоалкиль, NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_i)R_h, N(R_i)C(O)R_h, S(O)_{ya}R_h (где y^a равняется 0, 1 или 2), SO₂N(R_i)R_h, N(R_i)SO₂R_h или (CH₂)_{za}NR_iR_h (где z^a равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R_h и R_i независимо выбран из водорода, (1-4C)алкиль или (3-6C)циклоалкиль;

каждый из R_{1a} и R_{1b} выбран из водорода, (1-4C)алкиль, галоген, (1-4C)галогеналкиль, (1-4C)галогеналкоксиль, (1-4C)алкоксиль, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксиль, карбоксиль, карбамоиль, сульфамойл или меркапто;

W выбран из O, S или NR_j, где R_j выбран из H или (1-2C)алкиль;

каждый из X₁ и X₂ независимо выбран из N или CR_k;

где

R_k выбран из водорода, галоген, (1-4C)алкиль, (1-4C)алкоксиль, amino, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкиниль, C(O)R_{k1}, C(O)OR_{k1}, OC(O)R_{k1}, C(O)N(R_{k2})R_c, N(R_{k2})C(O)R_{k1}, S(O)_{y^b}R_{k1} (где y^b равняется 0, 1 или 2), SO₂N(R_{k2})R_{k1}, N(R_{k2})SO₂R_{k1} или (CH₂)_{z^b}NR_{k1}R_{k2} (где z^b равняется 1, 2 или 3); при этом указанный (1-4C)алкиль необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из amino, гидроксиль, (1-2C)алкоксиль или галоген; и

каждый из R_{k1} и R_{k2} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкиль;

X₃ выбран из N или CR_m;

где

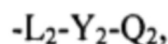
R_m выбран из водорода, галоген, (1-4C)алкиль, (1-4C)алкоксиль, amino, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкиниль, C(O)R_{m1}, C(O)OR_{m1}, OC(O)R_{m1}, C(O)N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})C(O)R_{m1}, S(O)_{y^c}R_{m1} (где y^c равняется 0, 1 или 2), SO₂N(R_{m2})R_{m1}, N(R_{m2})SO₂R_{m1} или (CH₂)_{z^c}NR_{m1}R_{m2} (где z^c равняется 1, 2 или 3); при этом указанный (1-4C)алкиль необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из amino, гидроксиль, (1-2C)алкоксиль или галоген; и

каждый из R_{m1} и R_{m2} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкиль;

R_o выбран из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, amino, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинила, $C(O)R_{o1}$, $C(O)OR_{o1}$, $OC(O)R_{o1}$, $C(O)N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})C(O)R_{o1}$, $S(O)_{y^d}R_{o1}$ (где y^d равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{o2})R_{o1}$, $N(R_{o2})SO_2R_{o1}$ или $(CH_2)_{z^d}NR_{o1}R_{o2}$ (где z^d равняется 1, 2 или 3); при этом указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из amino, гидроксид, (1-2C)алкокси или галогена; и

каждый из R_{o1} и R_{o2} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

R_2 выбран из водорода, (1-4C)алкила или группы формулы



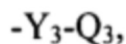
где:

L_2 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y_2 отсутствует или представляет собой $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_p)$, где R_p выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Q_2 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q_2 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамойл, NR_qR_r , OR_q , при этом каждый из R_q и R_r независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

R_3 выбран из группы формулы



где:

Y_3 представляет собой $C(O)$, $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, $C(O)O$, $OC(O)$, $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$, $SO_2N(R_y)$, $N(R_y)SO_2$, оксазолил, триазолил, оксадиазолил, тиазолил, имидазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиразолил, пирролил или тетразолил, при этом R_y и R_{y1} независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

Q_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамойл, NR_zR_{aa} , OR_z , при этом каждый из R_z и R_{aa} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Q_3 необязательно замещен группой формулы:



где:

L_4 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

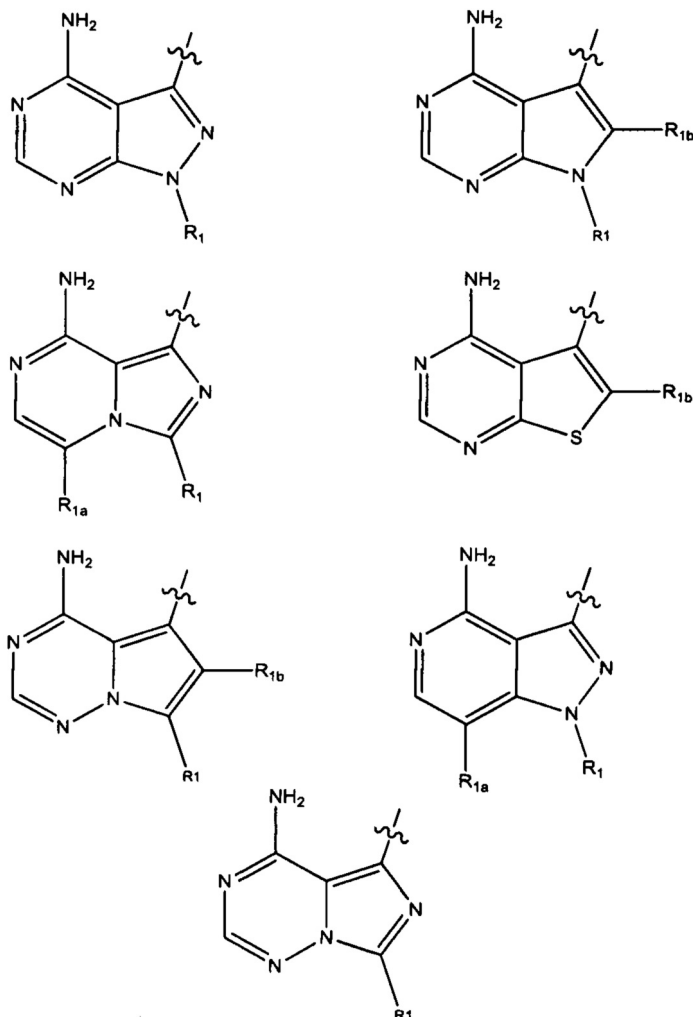
L_{Q4} отсутствует или выбран из либо O , S , SO , SO_2 , $N(R_{ab})$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)O$, $OC(O)N(R_{ab})$, $S(O)_2N(R_{ab})$, либо $N(R_{ab})SO_2$, при этом каждый из R_{ab} и R_{ac} независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z_4 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z_4 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамид, меркапто, уреид, арил, гетероарил, гетероциклил, (3-6C)циклоалкила, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad} , $C(O)R_{ad}$, $C(O)OR_{ad}$, $OC(O)R_{ad}$, $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{y^e}R_{ad}$ (где y^e равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ или $(CH_2)_{z^e}NR_{ad}R_{ae}$ (где z^e равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R_{ad} и R_{ae} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

Q_3 и R_y связаны таким образом, что они вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид;

при условии, что только один или два из X_1 , X_2 или X_3 могут представлять собой N.

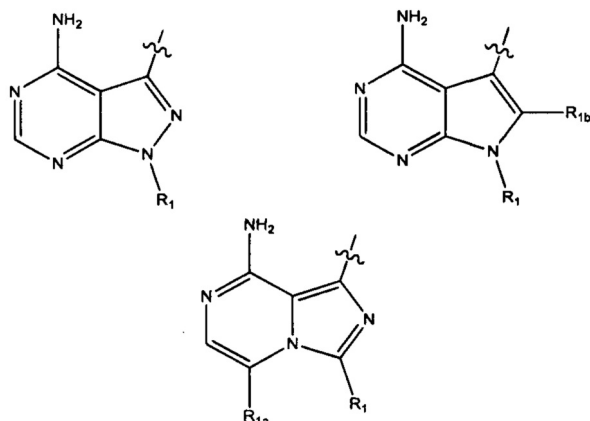
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по п. 1, где HET выбран из одного из следующих:



где каждый из R_1 , R_{1a} и R_{1b} определен в п. 1;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

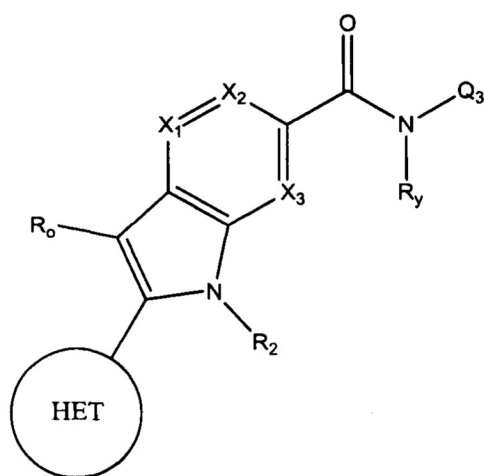
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по п. 1 или п. 2, где HET выбран из одного из следующих:



где каждый из R_1 , R_{1a} и R_{1b} определен в п. 1;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из пп. 1-3, где соединение характеризуется структурной формулой If, показанной ниже:



If,

где каждый из HET, X_1 , X_2 , X_3 , R_0 , R_2 , Q_3 и R_y определен в п. 1.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из пп. 1-4, где каждый из X_1 и X_2 независимо выбран из N или CR_k , и связь a представляет собой двойную связь, при этом R_k выбран из водорода, галогена, (1-4C) алкила или amino.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из пп. 1-5, где X_3 выбран из N или CR_m , и связь b представляет собой двойную связь, при этом R_m выбран из водорода, галогена, (1-4C) алкила или amino.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из пп. 1-6, где R_0 выбран из галогена, (1-4C) алкила, (1-4C) алкокси, amino, (1-4C) алкиламино, (1-4C) диалкиламино, циано или (2C) алкинила.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по пп. 1-3, где R_3 выбран из группы формулы

$-Y_3-Q_3$,

где:

Y_3 представляет собой $C(O)$, $C(O)N(R_y)$, $C(O)N(R_y)O$, $N(R_y)(O)C$, $C(O)O$, $OC(O)$, при этом R_y выбран из водорода или (1-2C) алкила; и

Q_3 представляет собой водород, (1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q_3 необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамойл, NR_ZR_{aa} , OR_Z , при этом каждый из R_Z и R_{aa} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Q_3 необязательно замещен группой формулы:



где:

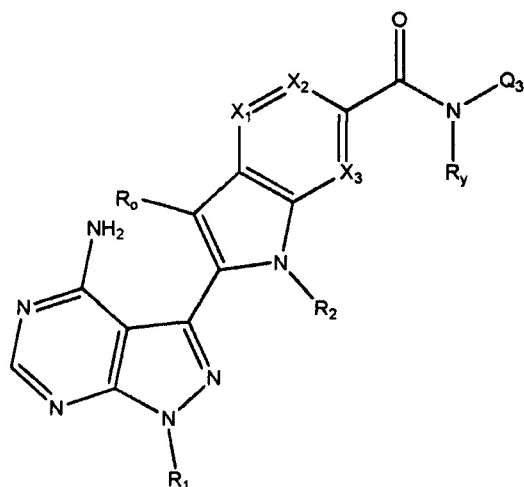
L_4 отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

L_{Q4} отсутствует или выбран из либо O, $N(R_{ab})$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R_{ab})$, $N(R_{ab})C(O)$, $S(O)_2N(R_{ab})$, либо $N(R_{ab})SO_2$, при этом R_{ab} выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z_4 представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z_4 необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамойл, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, $NR_{ad}R_{ae}$, OR_{ad} , C(O) R_{ad} , C(O) OR_{ad} , OC(O) R_{ad} , C(O) $N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$, $S(O)_{y^e}R_{ad}$ (где y^e равняется 0, 1 или 2), $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$, $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$ или $(CH_2)_{z^e}NR_{ad}R_{ae}$ (где z^e равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R_{ad} и R_{ae} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

Q_3 и R_y связаны таким образом, что они образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где соединение характеризуется структурной формулой Ig, показанной ниже:



Ig,

где каждый из R_1 , R_0 , R_2 , R_y и Q_3 определен в любом из пп. 1-8.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R_0 выбран из галогена, (1-4C)алкила или amino.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R_0 представляет собой галоген.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R_1 выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы

-L-Y-Q,

где:

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a) или N(R_a)C(O), при этом каждый из R_a и R_b независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Q представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфоамид, меркапто, уреид, NR_cR_d , OR_c , C(O) R_c , C(O) OR_c , OC(O) R_c , C(O)N(R_d) R_c , N(R_d)C(O) R_c , S(O) $_yR_c$ (где y равняется 0, 1 или 2), SO₂N(R_d) R_c , N(R_d)SO₂ R_c , Si(R_d)(R_c) R_e или (CH₂)_zN(R_d) R_c (где z равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R_c , R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R_1 выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-6C)алкила, (2-6C)алкенила, (2-6C)алкинила, арила, (3-10C)циклоалкила, (3-10C)циклоалкенила, гетероарила или гетероциклила; при этом каждый из указанных заместителей необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфоамид, меркапто, уреид, NR_cR_d , OR_c , C(O) R_c , C(O) OR_c , OC(O) R_c , C(O)N(R_d) R_c , N(R_d)C(O) R_c , S(O) $_yR_c$ (где y равняется 0, 1 или 2), SO₂N(R_d) R_c , N(R_d)SO₂ R_c , Si(R_d)(R_c) R_e или (CH₂)_zN(R_d) R_c (где z равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R_c , R_d и R_e независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R_1 выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-10C)циклоалкила; при этом каждый из указанных заместителей необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбоксид, NR_cR_d , OR_c или Si(R_d)(R_c) R_e ; при этом каждый из R_c , R_d и R_e независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R_2 выбран из водорода, (1-4C)алкила или группы формулы

-Y₂-Q₂,

где:

Y₂ представляет собой C(O)N(R_p), где R_p выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Q₂ представляет собой (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q₂ необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано или гидроксид.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R₂ представляет собой водород.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по пп. 9-16, где Q₃ представляет собой водород, (1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q₃ необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, NR_aR_{aa}, OR_z, при этом каждый из R_z и R_{aa} независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Q₃ необязательно замещен группой формулы:

-L₄-L_{Q4}-Z₄,

где:

L₄ отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

L_{Q4} отсутствует или выбран из либо O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, либо C(O)N(R_{ab}), при этом R_{ab} выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z₄ представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z₄ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по пп. 9-17, где Q₃ представляет собой водород, (1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Q₃ необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, NR_zR_{aa}, OR_z, при этом каждый из R_z и R_{aa} независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; или Q₃ необязательно замещен группой формулы:

-L_{Q4}-Z₄,

где:

L_{Q4} отсутствует или выбран из либо O, N(R_{ab}), C(O), C(O)O, либо C(O)N(R_{ab}), при этом R_{ab} выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z₄ представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z₄ необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, которое выбрано из любого из следующих:

2-(4-амино-1-изопропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-(1-метилпиразол-3-ил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-изопропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-(трет-бутил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-бром-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-(2-метоксиэтил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-(3-морфолинопропил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-метокси-1H-индол-6-карбоксамид;

[2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-1H-индол-6-ил]пирролидин-1-илметанон;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N,N-диметил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-(3-метоксипропил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-(2-гидроксиэтил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[2-(2-морфолиноэтокси)этил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[2-[2-(диметиламино)этокси]этил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[3-(диметиламино)пропил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[3-(1-пиперидил)пропил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-(3-изопропоксипропил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(2-гидроксиэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(3-метоксипропил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(1-метилсульфонил-4-пиперидил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-метилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-

карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[1-(2-метоксиэтил)пиразол-3-ил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[1-(2-морфолиноэтил)пиразол-3-ил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-3-ил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]пиразол-3-ил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(2-аминоэтил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил]-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-3-ил]-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-циклобутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-циклогексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-циклопентил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(8-амино-3-изопропилимидазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(8-амино-3-изопропилимидазо[1,5-a]пиазин-1-ил)-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-N-метил-3H-бензимидазол-5-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-фтор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-циклогексил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-7-изопропил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3-хлор-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-трет-бутилпиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-1H-индол-6-карбоновая кислота;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-(оксан-4-ил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-(пропан-2-ил)-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-этил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-циклопропил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-фенил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3-ил]-N-метил-1H-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(пропан-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3-ил]-3-хлор-N-метил-1H-

индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-3-бром-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-{4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-3-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-{4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-5-ил}-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-7-(пропан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил]-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-7-(пропан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил]-3-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-7-(пропан-2-ил)имидазо[4,3-f][1,2,4]триазин-5-ил]-3-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-[4-амино-7-хлор-1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил]-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-N-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-N-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-(трет-бутил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота;

2-(4-амино-1-(трет-бутил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-5-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;

N-(2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-1Н-индол-6-ил)ацетамид;

1-(2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-3-хлор-1Н-индол-6-ил)пропан-1-он;

2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил}-N,1-диметил-1Н-индол-6-карбоксамид;

2-(4-амино-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3-хлор-N-циклопропил-1Н-индол-6-карбоксамид;

3-[3-хлор-6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]-1-изопропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;

3-(3-хлор-6-оксазол-2-ил-1Н-индол-2-ил)-1-изопропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин;

1-изопропил-3-[6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин или

1-изопропил-3-(6-оксазол-2-ил-1Н-индол-2-ил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-амин.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат для применения в терапии.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

22. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция по п. 21 для применения в лечении рака.

23. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 22, где указанный рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы или немелкоклеточный рак легкого.

24. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-19, или его фармацевтически приемлемой соли или

гидрата, или фармацевтической композиции по п. 21.

25. Способ по п. 24, где указанный рак представляет собой медулярный рак щитовидной железы или немелкоклеточный рак легкого.

RU 2018138101 A

RU 2018138471 A