

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

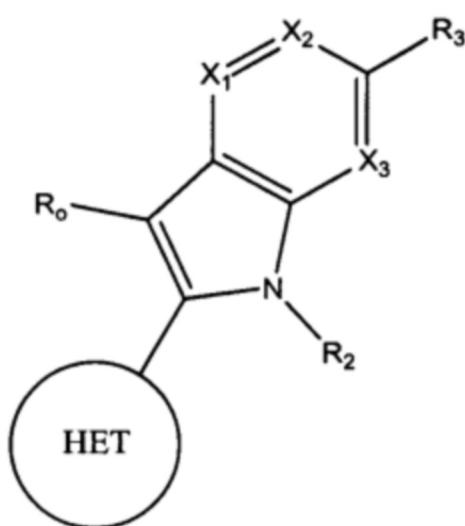
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 15.11.2018(86) Заявка РСТ:  
GB 2017/051076 (18.04.2017)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/178844 (19.10.2017)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24 "НЕВИНПАТ"(71) Заявитель(и):  
КЭНСЕР РИСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ  
ЛИМИТЕД (GB)(72) Автор(ы):  
ДЖОРДАН Аллан (GB),  
НЬЮТОН Ребекка (GB),  
ВАШКОВИЧ Богдан (GB),  
САТТОН Джонатан Марк (GB),  
ХИНД Джордж (GB),  
ПАОЛЕТТА Сильвия (GB),  
ФОРДАЙС Юэн Александр Фрейзер (GB)

A

(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:

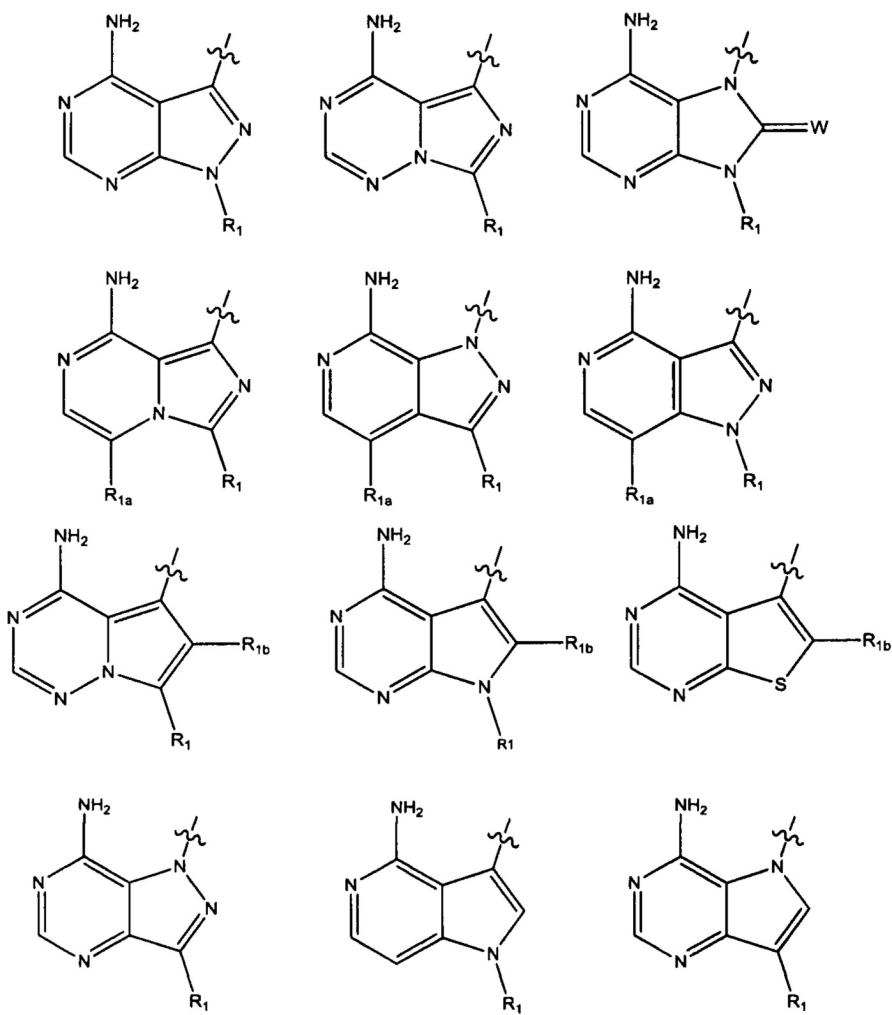


(Id),

где:

НЕТ выбран из одного из следующих:

R U 2 0 1 8 1 3 8 4 7 1 A



где  $\backslash\backslash$  обозначает точку присоединения;

$R_1$  выбран из водорода, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси или группы формулы

$-L-Y-Q$ ,

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  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $N(R_a)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R_a)$ ,  $N(R_a)C(O)$ ,  $N(R_a)C(O)N(R_b)$ ,  $N(R_a)C(O)O$ ,  $OC(O)N(R_a)$ ,  $S(O)_2N(R_a)$  или  $N(R_a)SO_2$ , 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 гетероциклик; при этом  $Q$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_yR_c$  (где  $y$  равняется 0, 1 или 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)SO_2R_c$ ,  $Si(R_d)(R_c)R_e$  или  $(CH_2)_zNR_cR_d$  (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, амино, циано или гидроксила; или

Q необязательно замещен группой формулы:

$-L_1-L_{Q1}-Z_1$ ,

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, SO<sub>2</sub>, N(R<sub>f</sub>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sub>f</sub>), N(R<sub>f</sub>)C(O), N(R<sub>g</sub>)C(O)N(R<sub>f</sub>), N(R<sub>f</sub>)C(O)O, OC(O)N(R<sub>f</sub>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>f</sub>), либо N(R<sub>f</sub>)SO<sub>2</sub>, при этом каждый из R<sub>f</sub> и R<sub>g</sub> 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 гетероциклик; 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, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила, NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, OR<sub>h</sub>, C(O)R<sub>h</sub>, C(O)OR<sub>h</sub>, C(O)N(R<sub>i</sub>)R<sub>h</sub>, N(R<sub>i</sub>)C(O)R<sub>h</sub>, S(O)<sub>ya</sub>R<sub>h</sub> (где  $y^a$  равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>i</sub>)R<sub>h</sub>, N(R<sub>i</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>h</sub> или (CH<sub>2</sub>)<sub>za</sub>NR<sub>i</sub>R<sub>h</sub> (где  $z^a$  равняется 1, 2 или 3); при этом каждый из R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> выбран из водорода, (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила или меркапто;

W выбран из O, S или NR<sub>j</sub>, где R<sub>j</sub> выбран из H или (1-2C)алкила;

каждый из X<sub>1</sub> и X<sub>2</sub> независимо выбран из N или CR<sub>k</sub>;

где

R<sub>k</sub> выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, амино, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинила, C(O)R<sub>k1</sub>, C(O)OR<sub>k1</sub>, OC(O)R<sub>k1</sub>, C(O)N(R<sub>k2</sub>)R<sub>c</sub>, N(R<sub>k2</sub>)C(O)R<sub>k1</sub>, S(O)<sub>yb</sub>R<sub>k1</sub> (где  $y^b$  равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>k2</sub>)R<sub>k1</sub>, N(R<sub>k2</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>k1</sub> или (CH<sub>2</sub>)<sub>zb</sub>NR<sub>k1</sub>R<sub>k2</sub> (где  $z^b$  равняется 1, 2 или 3); при этом указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, гидрокси, (1-2C)алкокси или галогена; и

каждый из R<sub>k1</sub> и R<sub>k2</sub> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

X<sub>3</sub> выбран из N или CR<sub>m</sub>;

где

R<sub>m</sub> выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, амино, (1-4C)алкиламино, (1-4C)диалкиламино, циано, (2C)алкинила, C(O)R<sub>m1</sub>, C(O)OR<sub>m1</sub>, OC(O)R<sub>m1</sub>, C(O)N(R<sub>m2</sub>)R<sub>m1</sub>, N(R<sub>m2</sub>)C(O)R<sub>m1</sub>, S(O)<sub>yc</sub>R<sub>m1</sub> (где  $y^c$  равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sub>m2</sub>)R<sub>m1</sub>, N(R<sub>m2</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>m1</sub> или (CH<sub>2</sub>)<sub>zc</sub>NR<sub>m1</sub>R<sub>m2</sub> (где  $z^c$  равняется 1, 2 или 3); при этом указанный (1-4C)алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из амино, гидрокси, (1-2C)алкокси или галогена; и

каждый из R<sub>m1</sub> и R<sub>m2</sub> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

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

$-L_2-Y_2-Q_2$ ,

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 гетероциклик; 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, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила,  $NR_qR_r$ ,  $OR_q$ , 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

$-Y_3-Q_3$ ,

где:

$Y_3$  представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)N(R_y)$ ,  $C(O)N(R_y)O$ ,  $N(R_y)(O)C$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $N(R_y)C(O)N(R_{y1})$ ,  $SO_2N(R_y)$ ,  $N(R_y)SO_2$ , 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 гетероциклик; 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, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила,  $NR_zR_{aa}$ ,  $OR_z$ , 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:

$-L_4-L_{Q4}-Z_4$ ,

где:

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

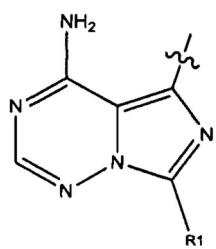
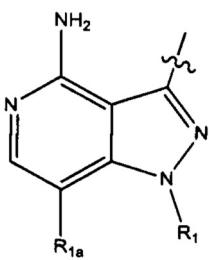
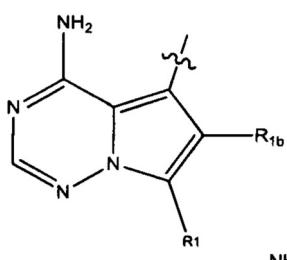
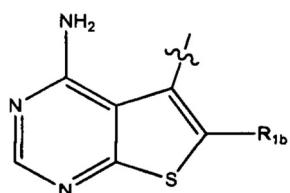
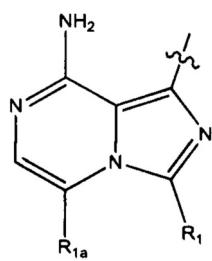
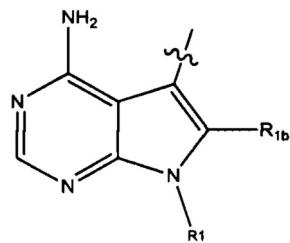
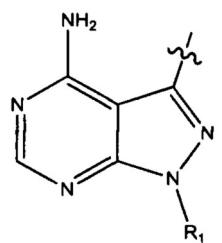
$L_{Q4}$  отсутствует или выбран из либо  $O$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $N(R_{ab})$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R_{ab})$ ,  $N(R_{ab})C(O)$ ,  $N(R_{ac})C(O)N(R_{ab})$ ,  $N(R_{ab})C(O)O$ ,  $OC(O)N(R_{ab})$ ,  $S(O)_2N(R_{ab})$ , либо  $N(R_{ab})SO_2$ , при этом каждый из  $R_{ab}$  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 гетероциклик; 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, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероциклила, (3-6C)циклоалкила,  $NR_{ad}R_{ae}$   $OR_{ad}$ ,  $C(O)R_{ad}$ ,  $C(O)OR_{ad}$ ,  $OC(O)R_{ad}$ ,  $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ ,  $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ ,  $S(O)_{ye}R_{ad}$  (где  $y^e$  равняется 0, 1 или 2),  $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ ,  $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$  или  $(CH_2)_{ze}NR_{ad}R_{ae}$  (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, амино, циано или гидроксила;

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

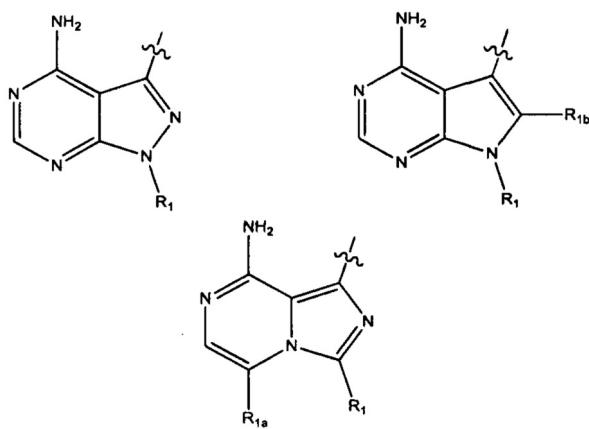
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по п. 1, где НЕТ выбран из одного из следующих:



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

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват.

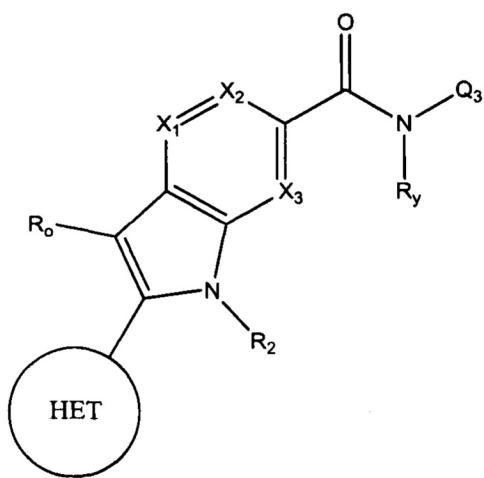
3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по п. 1 или п. 2, где НЕТ выбран из одного из следующих:



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 НЕТ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_o$ ,  $R_2$ ,  $Q_3$  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<sub>k</sub>, и связь a представляет собой двойную связь, при этом R<sub>k</sub> выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила или амино.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из пп. 1-5, где  $X_3$  выбран из N или CR<sub>m</sub>, и связь b представляет собой двойную связь, при этом R<sub>m</sub> выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила или амино.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из пп. 1-6, где R<sub>o</sub> выбран из галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, амино, (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<sub>3</sub> выбран из группы формулы

$-Y_3-Q_3$ ,

где:

Y<sub>3</sub> представляет собой C(O), C(O)N(R<sub>y</sub>), C(O)N(R<sub>y</sub>)O, N(R<sub>y</sub>)(O)C, C(O)O, OC(O), при этом R<sub>y</sub> 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 гетероциклик; 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, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила,  $NR_zR_{aa}$ ,  $OR_z$ , 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:

$-L_4-L_{Q4}-Z_4$ ,

где:

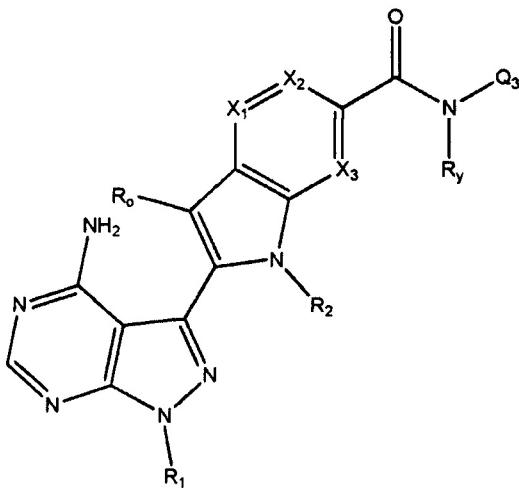
$L_4$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

$L_{Q4}$  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 гетероциклик; 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, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо, арила, гетероарила, гетероцикла, (3-6C)циклоалкила,  $NR_{ad}R_{ae}$ ,  $OR_{ad}$ ,  $C(O)R_{ad}$ ,  $C(O)OR_{ad}$ ,  $OC(O)R_{ad}$ ,  $C(O)N(R_{ae})R_{ad}$ ,  $N(R_{ae})C(O)R_{ad}$ ,  $S(O)_yeR_{ad}$  (где  $y^e$  равняется 0, 1 или 2),  $SO_2N(R_{ae})R_{ad}$ ,  $N(R_{ae})SO_2R_{ad}$  или  $(CH_2)_zeNR_{ad}R_{ae}$  (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, амино, циано или гидроксила.

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  $R_1$ ,  $R_o$ ,  $R_2$ ,  $R_y$  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  $R_o$  выбран из галогена, (1-4C)алкила или амино.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где  $R_o$  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 гетероциклик; при этом  $Q$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_yR_c$  (где  $y$  равняется 0, 1 или 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)SO_2R_c$ ,  $Si(R_d)(R_c)R_e$  или  $(CH_2)_zNR_dR_c$  (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, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, меркапто, уреидо,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$ ,  $C(O)R_c$ ,  $C(O)OR_c$ ,  $OC(O)R_c$ ,  $C(O)N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)C(O)R_c$ ,  $S(O)_yR_c$  (где  $y$  равняется 0, 1 или 2),  $SO_2N(R_d)R_c$ ,  $N(R_d)SO_2R_c$ ,  $Si(R_d)(R_c)R_e$  или  $(CH_2)_zNR_dR_c$  (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, амино, (1-4C)аминоалкила, циано, гидрокси, карбокси,  $NR_cR_d$ ,  $OR_c$  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

-Y<sub>2</sub>-Q<sub>2</sub>,

где:

Y<sub>2</sub> представляет собой C(O)N(R<sub>p</sub>), где R<sub>p</sub> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Q<sub>2</sub> представляет собой (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклик; при этом Q<sub>2</sub> необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано или гидрокси.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по любому из предыдущих пунктов, где R<sub>2</sub> представляет собой водород.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по пп. 9-16, где Q<sub>3</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклик; при этом Q<sub>3</sub> необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, NR<sub>a</sub>R<sub>aa</sub>, OR<sub>z</sub>, при этом каждый из R<sub>z</sub> и R<sub>aa</sub> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или Q<sub>3</sub> необязательно замещен группой формулы:

-L<sub>4</sub>-L<sub>Q4</sub>-Z<sub>4</sub>,

где:

L<sub>4</sub> отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

L<sub>Q4</sub> отсутствует или выбран из либо O, N(R<sub>ab</sub>), C(O), C(O)O, либо C(O)N(R<sub>ab</sub>), при этом R<sub>ab</sub> выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z<sub>4</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклик; при этом Z<sub>4</sub> необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано или гидрокси.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват по пп. 9-17, где Q<sub>3</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, (1-6C)алкокси, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклик; при этом Q<sub>3</sub> необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, карбокси, карбамоила, сульфамоила, NR<sub>z</sub>R<sub>aa</sub>, OR<sub>z</sub>, при этом каждый из R<sub>z</sub> и R<sub>aa</sub> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; или Q<sub>3</sub> необязательно замещен группой формулы:

-L<sub>Q4</sub>-Z<sub>4</sub>,

где:

L<sub>Q4</sub> отсутствует или выбран из либо O, N(R<sub>ab</sub>), C(O), C(O)O, либо C(O)N(R<sub>ab</sub>), при этом R<sub>ab</sub> выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

Z<sub>4</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, арил(1-2C)алкил, (3-8C)циклоалкил, гетероарил или гетероциклик; при этом Z<sub>4</sub> необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано или гидрокси.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

карбоксамид;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2018138471  
RU А

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-д]пиrimидин-5-ил}-3-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
2-{4-аминотиено[2,3-д]пиrimидин-5-ил}-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
2-[4-амино-7-(пропан-2-ил)пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-ил]-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
2-[4-амино-7-(пропан-2-ил)пирроло[2,1-ф][1,2,4]триазин-5-ил]-3-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
2-[4-амино-7-(пропан-2-ил)имиазо[4,3-ф][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-д]пиrimидин-3-ил}-3-хлор-N-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид;  
2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил}-N-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид;  
2-(4-амино-1-(трет-бутил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил)-1-метил-1Н-индол-6-карбоновая кислота;  
2-(4-амино-1-(трет-бутил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил)-5-хлор-N-метил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
N-(2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил}-1Н-индол-6-ил)ацетамид;  
1-(2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил}-3-хлор-1Н-индол-6-ил)пропан-1-он;  
2-{4-амино-1-трет-бутил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил}-N,1-диметил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
2-(4-амино-1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиrimидин-3-ил)-3-хлор-N-циклогексил-1Н-индол-6-карбоксамид;  
3-[3-хлор-6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]-1-изопропилпиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амин;  
3-(3-хлор-6-оксазол-2-ил-1Н-индол-2-ил)-1-изопропилпиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амин;  
1-изопропил-3-[6-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1Н-индол-2-ил]пиразоло[3,4-д]пиrimидин-4-амин или  
1-изопропил-3-(6-оксазол-2-ил-1Н-индол-2-ил)пиразоло[3,4-д]пиrimидин-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

RU 2018138471 А

гидрата, или фармацевтической композиции по п. 21.

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