

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392581 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.20

(51) Int. Cl. *C07D 487/08* (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.14

(54) ИНГИБИТОРЫ KRAS G12D

(31) 63/160,431; 63/173,021; 63/220,386;
63/236,497

(72) Изобретатель:

(32) 2021.03.12; 2021.04.09; 2021.07.09;
2021.08.24

Финк Брайан Эдвард, Черни Роберт
Джозеф, Нгу Кехионг, Велапартти
Упендер, Ваккаро Уэйн Дэвид, Руан
Жеминг, Цинь Лань-Ин, Шируде
Правин С. (US), Рахаман Хасибур (IN)

(33) US

(86) PCT/US2022/020239

(87) WO 2022/192794 2022.09.15

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам KRAS. Также предлагаются способы лечения рака с использованием соединений.

202392581

A1

A1

202392581

ИНГИБИТОРЫ KRAS G12D

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/160431, поданной 12 марта 2021 г.; предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/173021, поданной 9 апреля 2021 г.; предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/220386, поданной 9 июля 2021 г.; и предварительной заявкой на выдачу патента США № 63/236497, поданной 24 августа 2021 г., полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

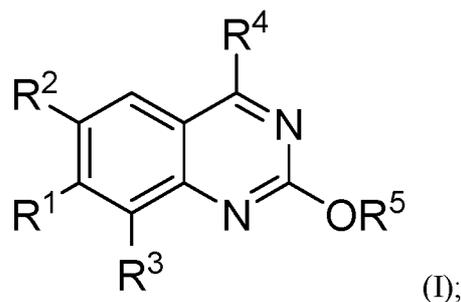
[0002] Настоящее изобретение относится к ингибиторам KRAS. Также предлагаются способы лечения рака с использованием указанных ингибиторов.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Онкоген KRAS является членом семейства Ras GTPases, которые участвуют в многочисленных клеточных процессах передачи сигналов. Мутации KRAS представляют собой мутации приобретения функции, которые присутствуют в до 30% всех опухолей, включая до 90% случаев рака поджелудочной железы. Мутация KRAS G12D присутствует у 28% всех пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы, 13% всех пациентов с колоректальной карциномой, 4% всех пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого и 3% всех пациентов с карциномой желудка (например, см. <https://www.mycancergenome.org/content/alteration/kras-g12d/>). Из-за клинической значимости этого белка было предпринято множество попыток разработать ингибиторы Ras, но в большинстве случаев они оказались безуспешными. Во многом это связано с трудностью конкуренции с GTP за карман связывания KRAS в клетках и отсутствием известных аллостерических регуляторных сайтов. Соответственно, желательны агенты, ингибирующие KRAS G12D.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0004] В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

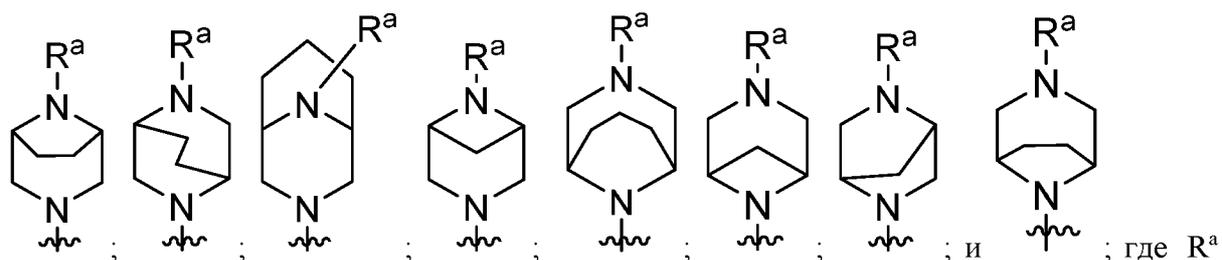


или его фармацевтически приемлемой соли; где:

[0005] R¹ представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, amino, aminoC₁-C₃алкила, C₃-C₄циклоалкила, галогено, галогеноC₁-C₃алкила, гидроксид и гидроксидC₁-C₃алкила;

[0006] R² и R³ независимо выбраны из водорода, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, циано, галогено, галогеноC₁-C₃алкила и гидроксид;

[0007] R⁴ выбран из:



представляет собой водород или C₁-C₃алкил; и

~~~~~ обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту;

**[0008]** R<sup>5</sup> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-R<sup>6</sup> или -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, где R<sup>6</sup> выбран из

**[0009]** C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, необязательно замещенного NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-; и

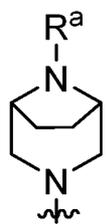
**[0010]** пяти-десятичленного моноциклического, бициклического или трициклического полностью насыщенного или полностью ненасыщенного кольца, содержащего один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкоксидC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, бензила, галогено, галогеноC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, гидроксид, гидроксидC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и оксо; где

[0011]  $R^c$  и  $R^d$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пятидесятичленное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, при этом кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкокси $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила, гидроксид, гидроксид $C_1$ - $C_3$ алкила и оксо; или

[0012] один из  $R^c$  и  $R^d$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила, а другой выбран из водорода,  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкоксикарбонила и  $C_1$ - $C_3$ алкилкарбонила.

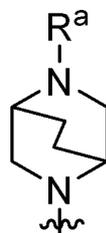
[0013] В некоторых аспектах  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, представляют собой галогено. В некоторых аспектах  $R^2$  представляет собой хлор, а  $R^3$  представляет собой фтор. В другом аспекте  $R^2$  представляет собой водород, а  $R^3$  представляет собой фтор.

[0014] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



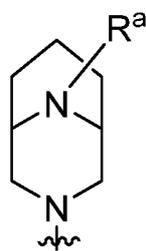
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0015] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



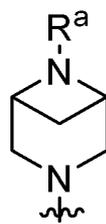
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0016] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



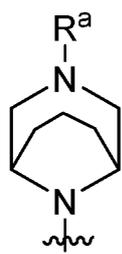
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0017] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



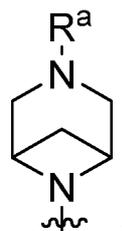
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0018] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



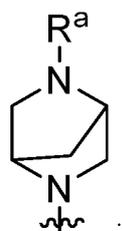
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0019] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



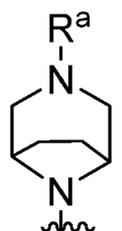
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0020] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0021] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



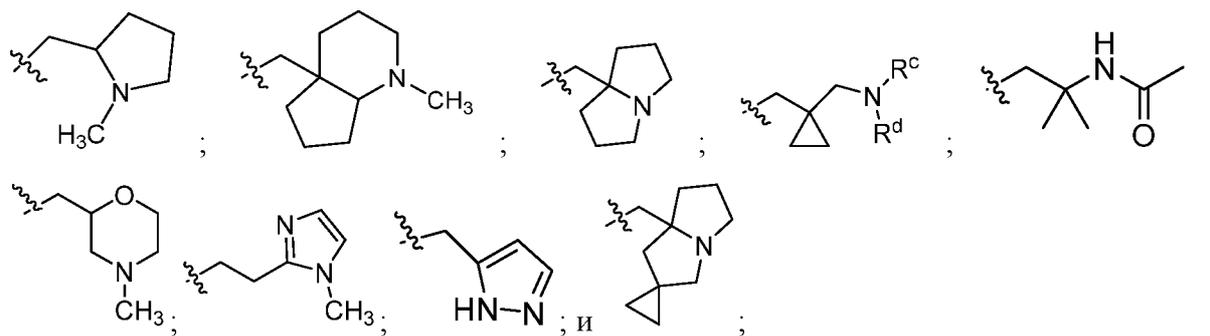
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0022] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой  $-(C_1$ - $C_3$ алкил)- $R^6$ .

[0023] В некоторых аспектах  $R^1$  является замещенным, где один из заместителей на  $R^1$  представляет собой галогено $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0024] В некоторых аспектах  $R^6$  представляет собой пяти-восьмичленное моноциклическое или бициклическое полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила и гидроксид.

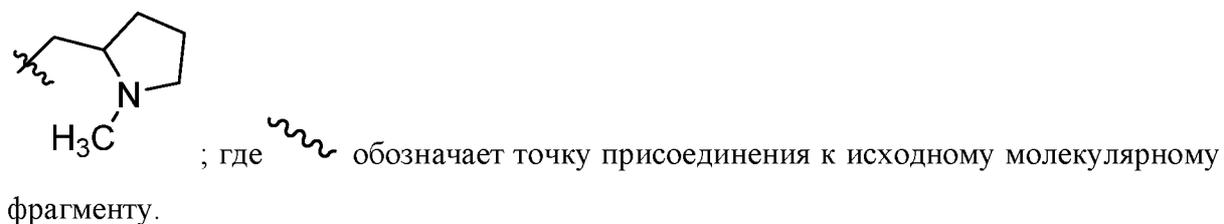
[0025] В некоторых аспектах, В некоторых аспектах R<sup>5</sup> выбран из:



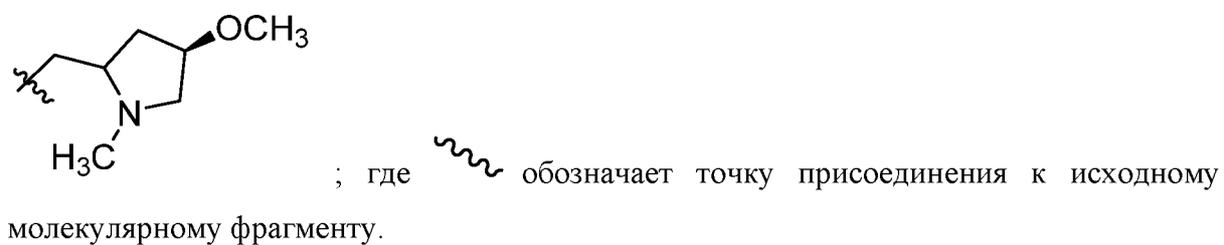
где каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксиC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, бензила, галогено, галогеноC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, гидроксид, гидроксидC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и оксо; и где

обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

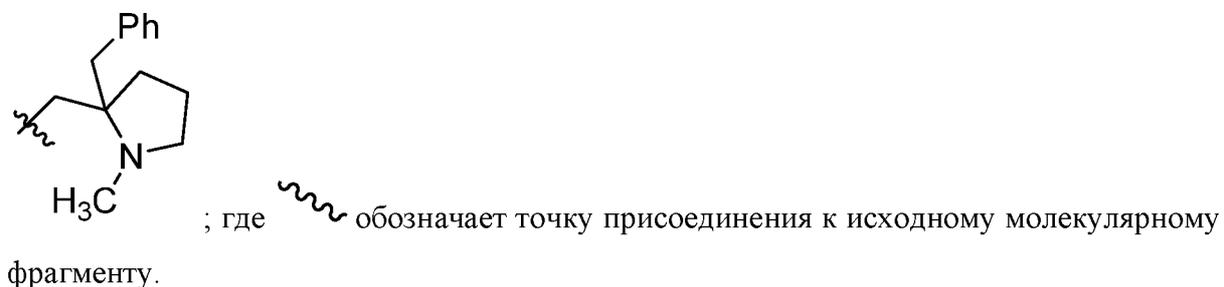
[0026] В некоторых аспектах R<sup>5</sup> представляет собой



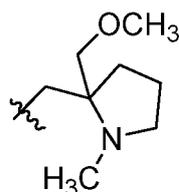
[0027] В некоторых аспектах R<sup>5</sup> представляет собой



[0028] В некоторых аспектах R<sup>5</sup> представляет собой

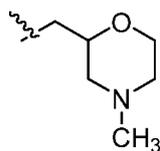


[0029] В некоторых аспектах R<sup>5</sup> представляет собой



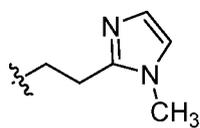
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

**[0030]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



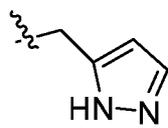
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

**[0031]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



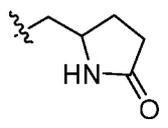
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

**[0032]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



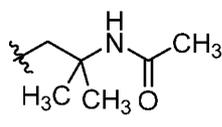
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

**[0033]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

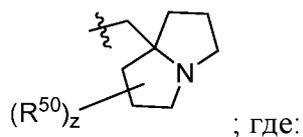
**[0034]** В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

**[0035]** В некоторых аспектах  $R^6$  представляет собой восьмичленное бициклическое, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее один атом азота, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $C_1$ -Сзалкокси,  $C_1$ -Сзалкокси $C_1$ -Сзалкила,  $C_1$ -Сзалкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ -Сзалкила, гидроксид, гидроксид $C_1$ -Сзалкила и оксо.

[0036] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой

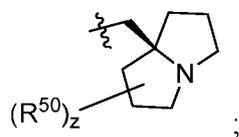


[0037]  $z$  равен 1, 2 или 3;

[0038] каждый  $R^{50}$  независимо выбран из  $C_1$ -Сзалкокси,  $C_1$ -Сзалкокси $C_1$ -Сзалкила,  $C_1$ -Сзалкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ -Сзалкила, гидрокси, гидрокси $C_1$ -Сзалкила и оксо; и

[0039]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0040] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



где:

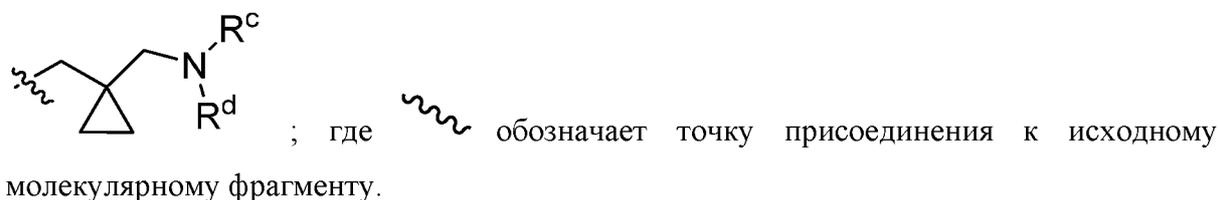
[0041]  $z$  равен 1, 2 или 3;

[0042] каждый  $R^{50}$  независимо выбран из  $C_1$ -Сзалкокси,  $C_1$ -Сзалкокси $C_1$ -Сзалкила,  $C_1$ -Сзалкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ -Сзалкила, гидрокси, гидрокси $C_1$ -Сзалкила и оксо; и

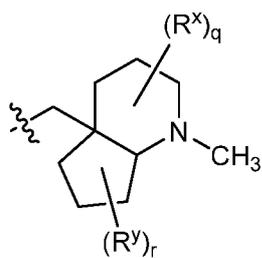
[0043]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0044] В некоторых аспектах  $z$  равен 1 и  $R^{50}$  представляет собой галогено. В некоторых аспектах  $R^{50}$  представляет собой фтор. В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой нафтил, где нафтил необязательно замещен одной группой, выбранной из  $C_1$ -Сзалкила и гидрокси.

[0045] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



[0046] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



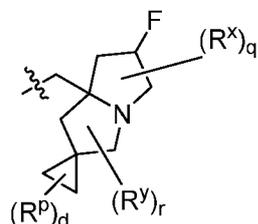
; где

[0047]  $q$  и  $r$ , каждый, независимо равны 0 или 1;

[0048]  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, галогено, галогеноC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и гидрокси; и

[0049]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

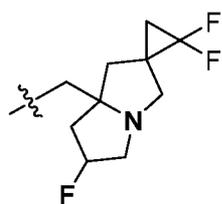
[0050] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой



[0051] где  $q$ ,  $r$  и  $d$  независимо равны 0 или 1; где  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^p$  независимо выбраны из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, галогено, галогеноC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и гидрокси; и

 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0052] В некоторых аспектах  $R^5$  представляет собой

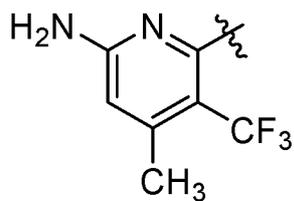


; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0053] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой фенил, где фенил необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкила, галогено и галогеноC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила.

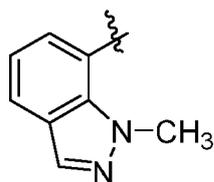
[0054] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой нафтил, где нафтил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, C<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>алкинила, C<sub>3</sub>циклоалкила, галогено и гидрокси.

[0055] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой



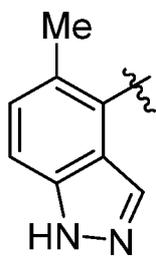
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0056] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой



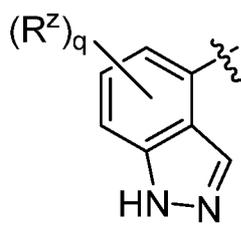
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0057] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой



; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

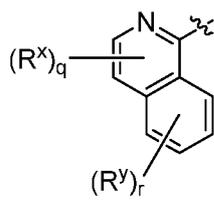
[0058] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой



[0059] где  $q$  равен 1, 2 или 3; каждый  $R^z$  независимо выбран из  $C_1$ -С-алкила и галогено;

и  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0060] В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой



[0061]  $q$  и  $r$ , каждый, независимо равны 0 или 1;

[0062]  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила и гидроксид; и

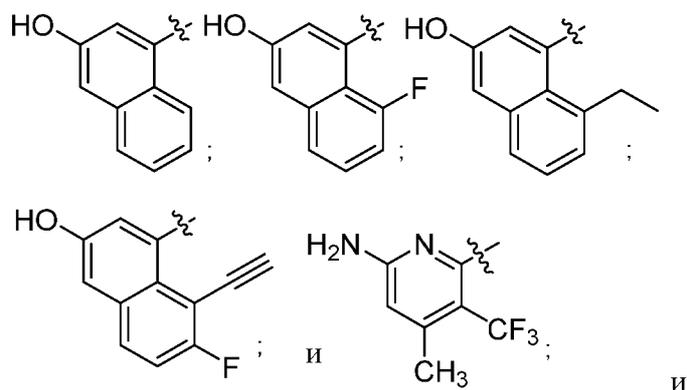
[0063]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0064] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где

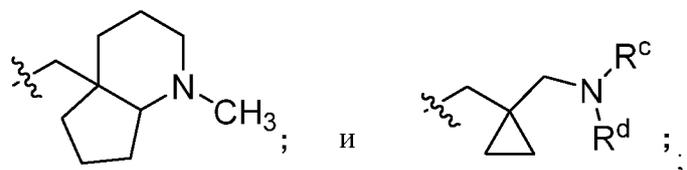
[0065]  $R^2$  представляет собой водород;

[0066]  $R^3$  представляет собой фтор;

[0067]  $R^1$  выбран из



$R^5$  выбран из

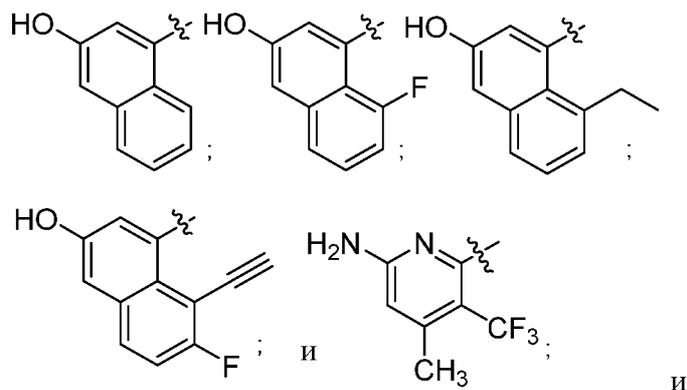


где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

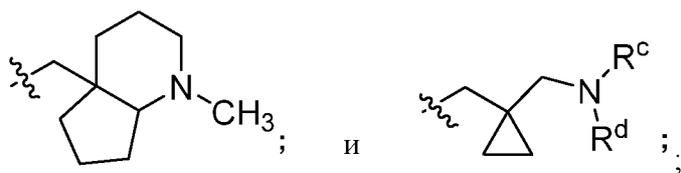
[0069] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где

[0070]  $R^2$  представляет собой хлор;

[0071]  $R^3$  представляет собой фтор;  $R^1$  выбран из

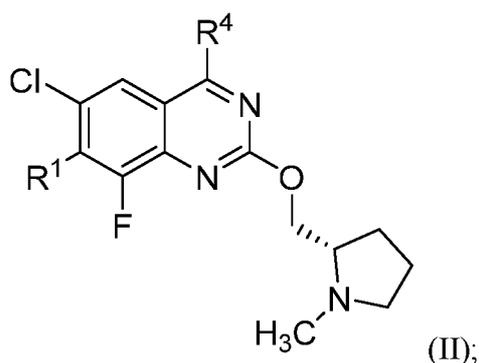


[0072] R<sup>5</sup> выбран из



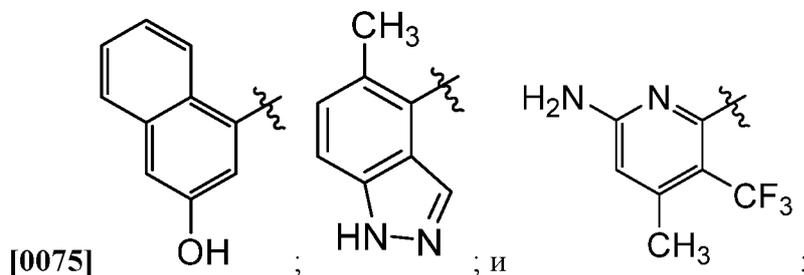
где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0073] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению формулы (II):



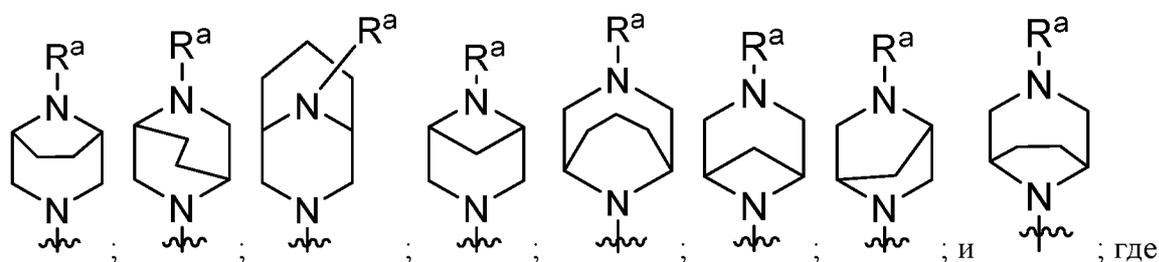
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

[0074] R<sup>1</sup> выбран из



где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту; и

[0076] R<sup>4</sup> выбран из:



R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; и

обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0077] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



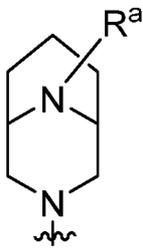
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0078] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



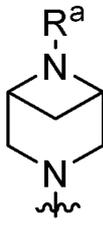
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0079] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



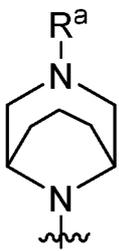
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0080] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



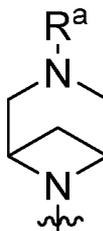
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0081] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



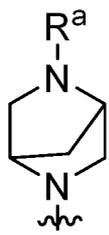
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0082] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



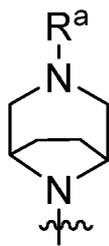
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0083] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



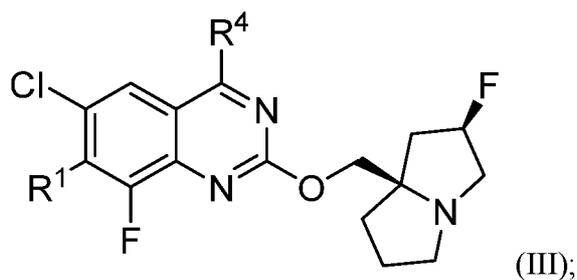
; где R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил.

[0084] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



; где R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил.

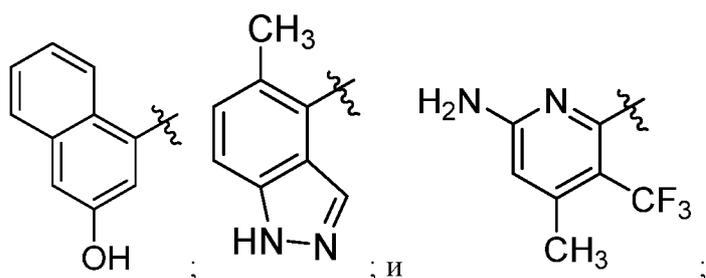
[0085] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (III):



(III);

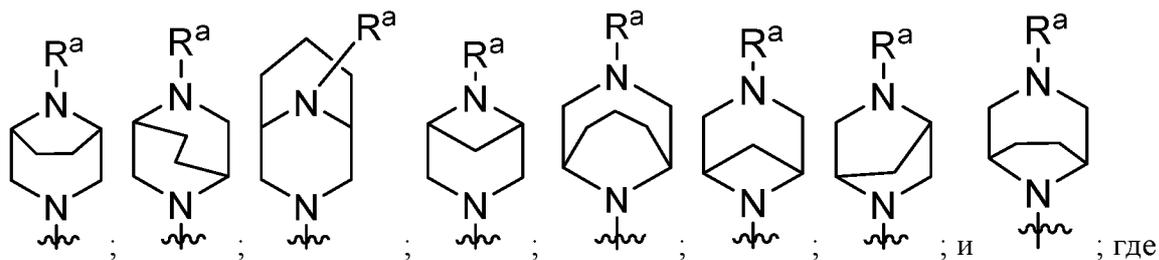
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

[0086] R<sup>1</sup> выбран из



где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту; и

[0087] R<sup>4</sup> выбран из:



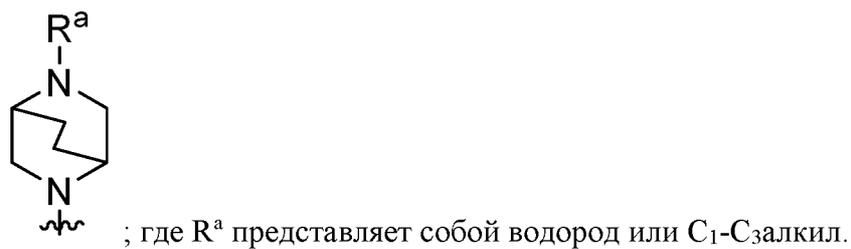
[0088] R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил; и

[0089]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

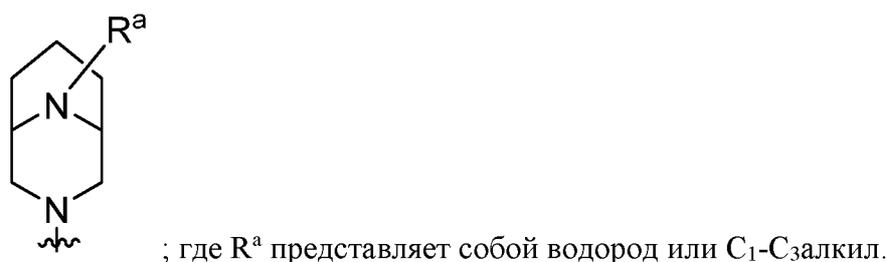
[0090] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



[0091] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



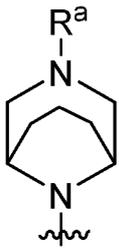
[0092] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



[0093] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой

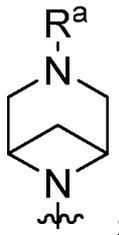


[0094] В некоторых аспектах R<sup>4</sup> представляет собой



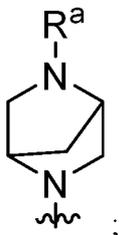
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0095] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



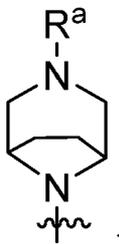
; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0096] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

[0097] В некоторых аспектах  $R^4$  представляет собой



; где  $R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил.

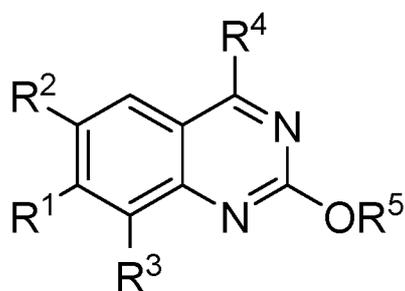
[0098] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается атропоизомер соединения по любому из предшествующих аспектов. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой стабильный атропоизомер, как описано в настоящем документе.

[0099] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III), или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0100] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается пероральная дозированная форма, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III), или его

фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

**[0101]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, экспрессирующего мутацию KRAS G12D, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I):



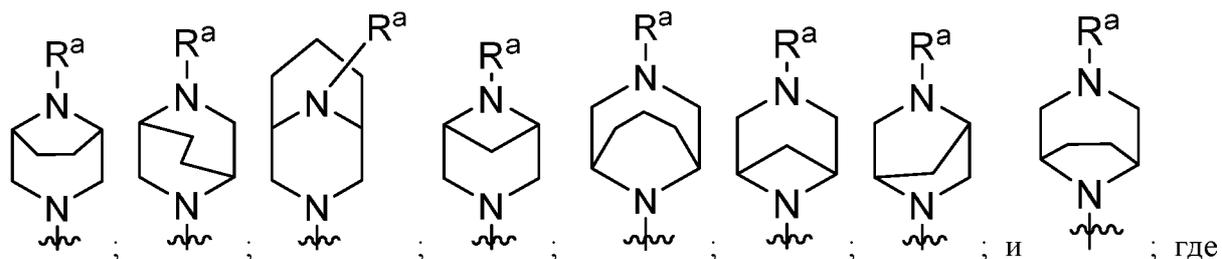
(I);

или его фармацевтически приемлемой соли; где:

**[0102]** R<sup>1</sup> представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>алкинила, amino, aminoC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкила, галогено, галогеноC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, гидроксид и гидроксидC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила;

**[0103]** R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбраны из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, циано, галогено, галогеноC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и гидроксид;

**[0104]** R<sup>4</sup> выбран из:



R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; и;

~~~~~ обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0105] R⁵ представляет собой -(C₁-C₃алкил)-R⁶ или -(C₁-C₆алкил)NR^cR^d, где R⁶ выбран из:

[0106] C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного NR^cR^d(C₁-C₃алкил)-; и пятидесятичленного моноциклического, бициклического или трициклического, полностью

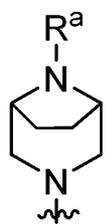
насыщенного или полностью ненасыщенного кольца, содержащего один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкоксиC₁-С₃алкила, C₁-С₃алкила, бензила, галогено, галогеноC₁-С₃алкила, гидрокси, гидроксиC₁-С₃алкила и оксо; где

R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пятидесятичленное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, где кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкоксиC₁-С₃алкила, C₁-С₃алкила, бензила, галогено, галогеноC₁-С₃алкила, гидрокси, гидроксиC₁-С₃алкила и оксо; или

[0107] один из R^c и R^d выбран из водорода и C₁-С₃алкила, а другой выбран из водорода, C₁-С₃алкила, C₁-С₃алкоксикарбонила и C₁-С₃алкилкарбонила.

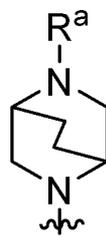
[0108] В некоторых аспектах способа R² и R³, каждый, представляют собой галогено. В некоторых аспектах R² представляет собой хлор, а R³ представляет собой фтор. В других аспектах R² представляет собой водород, а R³ представляет собой фтор.

[0109] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



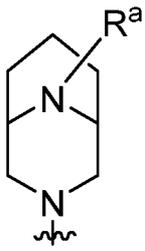
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0110] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0111] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



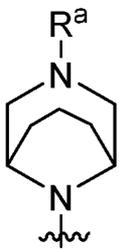
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0112] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



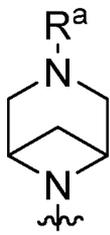
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0113] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



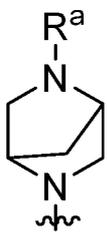
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0114] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



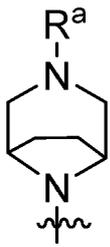
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0115] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0116] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой

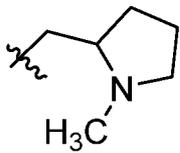


; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0117] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой $-(C_1-C_3\text{алкил})-R^6$.

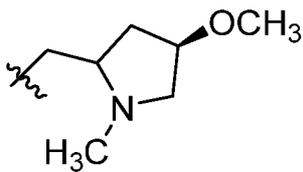
[0118] В некоторых аспектах способа R^1 является замещенным, и где один из заместителей на R^1 представляет собой галогено C_1 - C_3 алкил.

[0119] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой



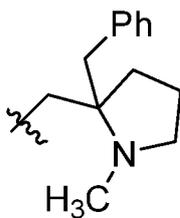
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0120] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



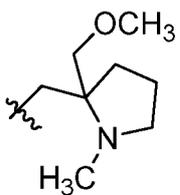
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0121] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



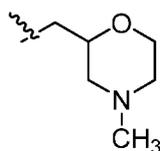
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0122] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



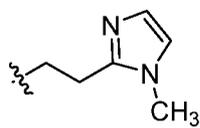
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0123] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



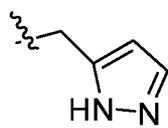
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0124] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



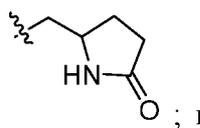
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0125] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



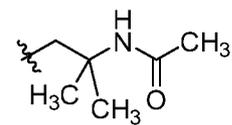
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0126] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

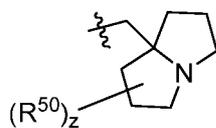
[0127] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0128] В некоторых аспектах способа R^6 представляет собой восьмичленное бициклическое, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее один атом азота, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкила, бензила, галогено, галогено C_1 - C_3 алкила, гидроксид, гидроксид C_1 - C_3 алкила и оксо.

[0129] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой



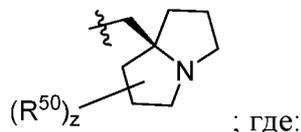
; где:

[0130] z равен 1, 2 или 3;

[0131] каждый R^{50} независимо выбран из C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкила, бензила, галогено, галогено C_1 - C_3 алкила, гидрокси, гидрокси C_1 - C_3 алкила и оксо; и

[0132]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0133] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой



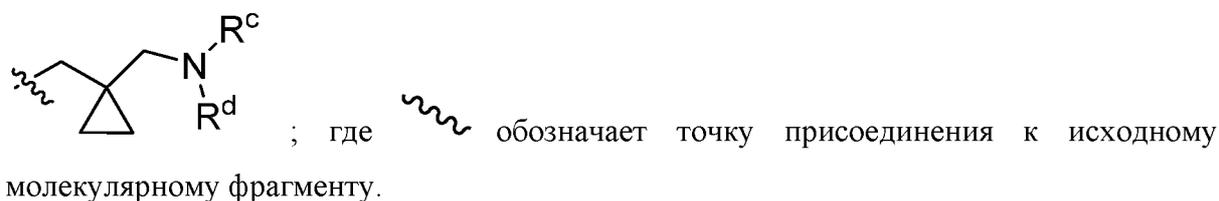
[0134] z равен 1, 2 или 3;

[0135] каждый R^{50} независимо выбран из C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкокси C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкила, бензила, галогено, галогено C_1 - C_3 алкила, гидрокси, гидрокси C_1 - C_3 алкила и оксо; и

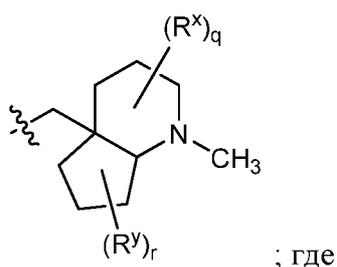
[0136]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0137] В некоторых аспектах способа z равен 1 и R^{50} представляет собой галогено. В некоторых аспектах R^{50} представляет собой фтор.

[0138] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой



[0139] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой

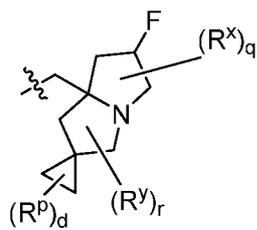


[0140] q и r , каждый, независимо равны 0 или 1;

[0141] R^x и R^y независимо выбраны из C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкила, галогено, галогено C_1 - C_3 алкила и гидрокси; и

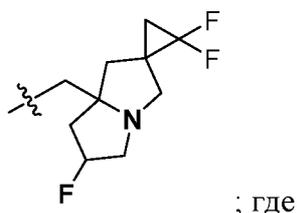
[0142]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0143] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой



[0144] где q , r и d , каждый, независимо равны 0 или 1; где R^x , R^y и R^p независимо выбраны из C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_3 алкила, галогено, галогено C_1 - C_3 алкила и гидрокси; и  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0145] В некоторых аспектах способа R^5 представляет собой

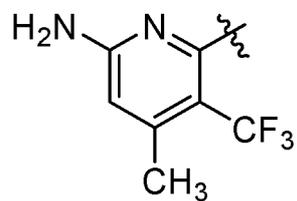


[0146]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0147] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой нафтил, где нафтил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкинила, C_3 циклоалкила, галогено и гидрокси. В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой нафтил, где нафтил необязательно замещен одной группой, выбранной из C_1 - C_3 алкила и гидрокси.

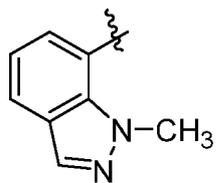
[0148] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой фенил, где фенил необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из C_1 - C_3 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, галогено и галогено C_1 - C_3 алкила.

[0149] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



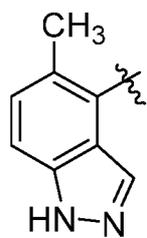
; где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0150] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



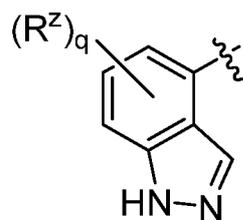
; где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0151] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



; где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0152] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



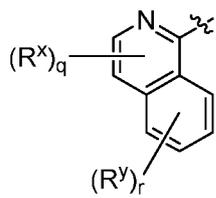
; где:

[0153] q равно 1, 2 или 3;

[0154] каждый R^Z независимо выбран из C_1 -С3алкила и галогено; и

[0155] обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0156] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



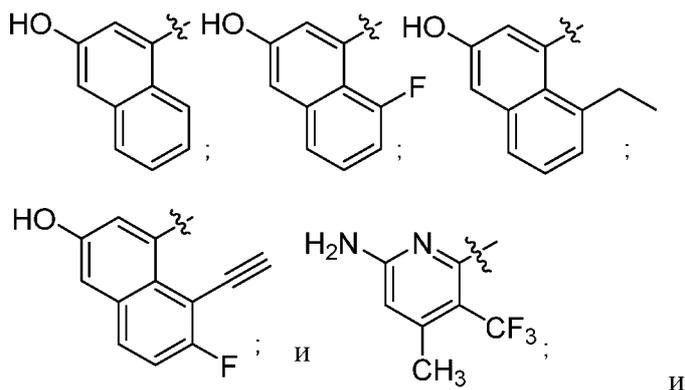
; где

[0157] q и r , каждый, независимо равны 0 или 1;

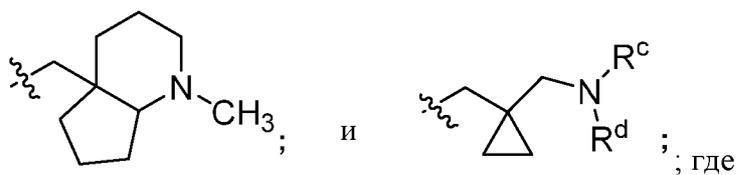
[0158] R^x и R^y независимо выбраны из C_1 -С3алкокси, C_1 -С3алкила, галогено, галогено- C_1 -С3алкила и гидроксид; и

[0159] обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0160] В некоторых аспектах способа R^2 представляет собой водород; R^3 представляет собой фтор; R^1 выбран из

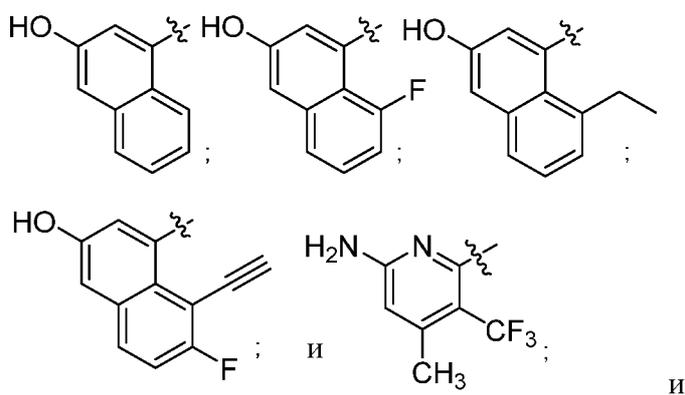


[0161] R⁵ выбран из

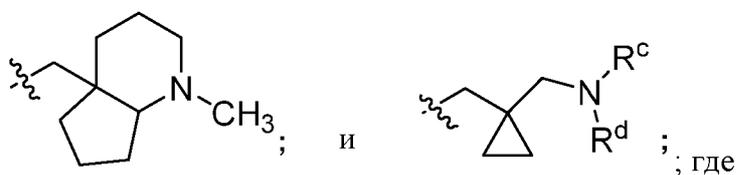


обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0162] В некоторых аспектах способа R² представляет собой хлор; R³ представляет собой фтор; R¹ выбран из

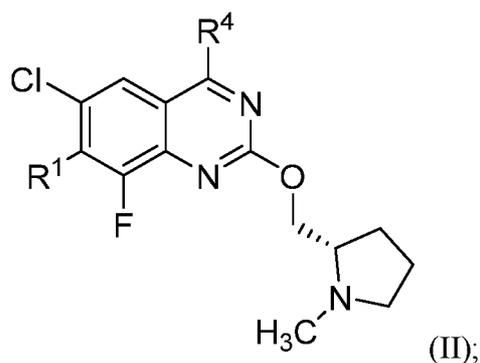


[0163] R⁵ выбран из



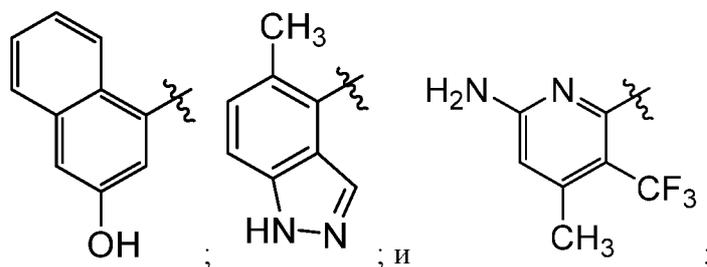
обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0164] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (II):



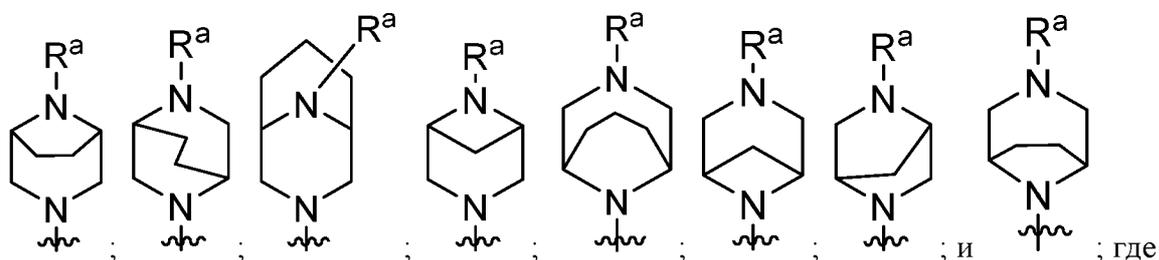
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

[0165] R¹ выбран из



где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту; и

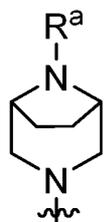
[0166] R⁴ выбран из:



R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил; и

обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

[0167] В некоторых аспектах способа соединения представляет собой соединение формулы (II), где R⁴ представляет собой



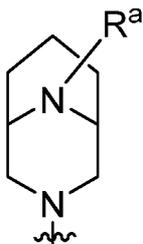
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0168] В некоторых аспектах способа соединения представляет собой соединение формулы (II), где R⁴ представляет собой



; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0169] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (II), где R⁴ представляет собой



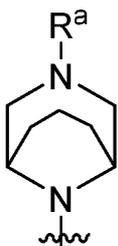
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0170] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (II), где R⁴ представляет собой



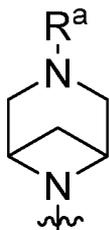
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0171] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (II), где R⁴ представляет собой



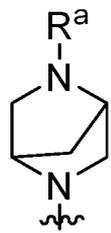
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0172] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (II), где R⁴ представляет собой



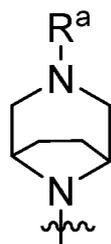
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0173] В некоторых аспектах способа соединения представляет собой соединение формулы (II), где R^a представляет собой



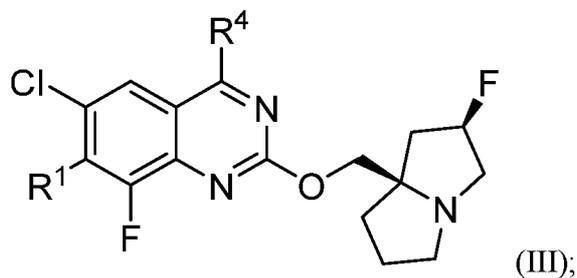
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0174] В некоторых аспектах способа соединения представляет собой соединение формулы (II), где R^a представляет собой



; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

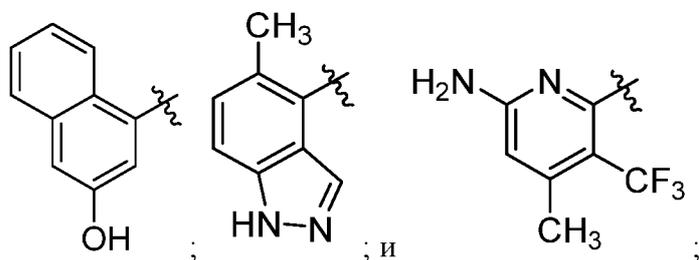
[0175] В некоторых аспектах способа соединения представляет собой соединение формулы (III):



(III);

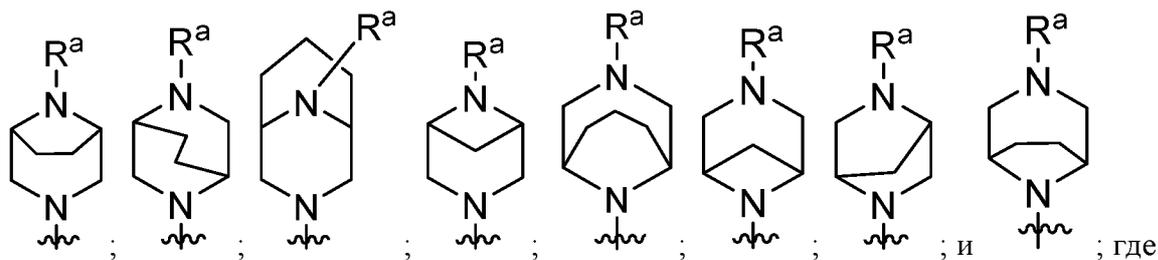
или его фармацевтически приемлемую соль, где:

[0176] R¹ выбран из



где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту; и

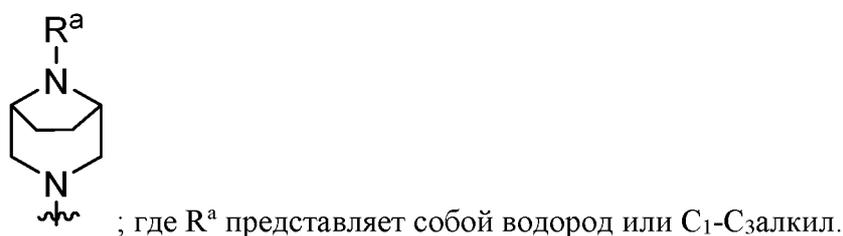
[0177] R⁴ выбран из:



[0178] R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил; и

[0179]  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

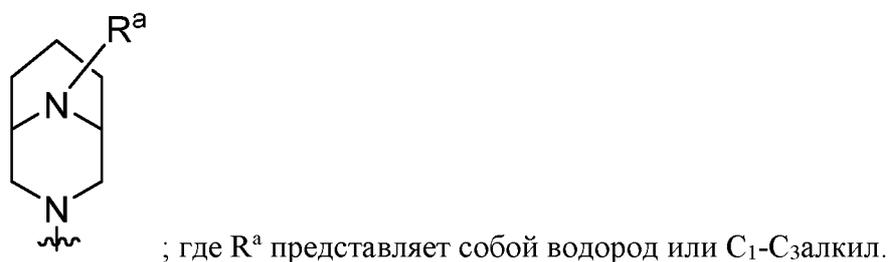
[0180] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



[0181] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



[0182] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой

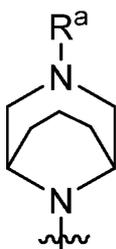


[0183] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



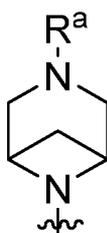
; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0184] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



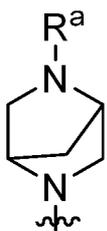
; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0185] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



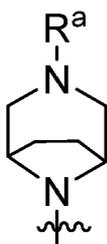
; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0186] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0187] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой соединение формулы (III), где R^4 представляет собой



; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0188] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой атропоизомер соединения по любому из предшествующих аспектов. В некоторых аспектах

соединение представляет собой стабильный атропоизомер, как описано в настоящем документе.

[0189] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ ингибирования активности KRAS G12D в клетке, включающий приведение в контакт клетки с соединением формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой солью, или его фармацевтической композицией, как определено в настоящем документе. В одном аспекте приведение в контакт осуществляется *in vitro*. В одном аспекте приведение в контакт осуществляется *in vivo*.

[0190] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ ингибирования пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом способ включает приведение в контакт клетки с эффективным количеством соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0191] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения KRAS G12D-ассоциированного заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, как определено в настоящем документе.

[0192] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, чувствительного к ингибированию KRAS G12D, у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I), (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли.

[0193] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение субъекту соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, где рак выбран из рака поджелудочной железы, колоректального рака, рака легких, рака желудка и их комбинаций.

[0194] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в ингибировании KRAS G12D.

[0195] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль, или его

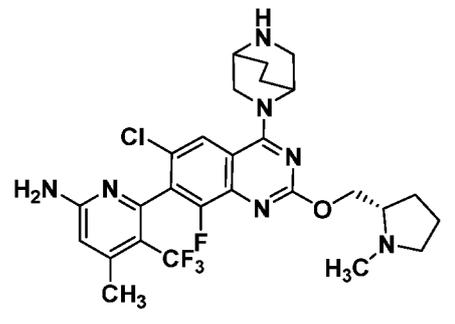
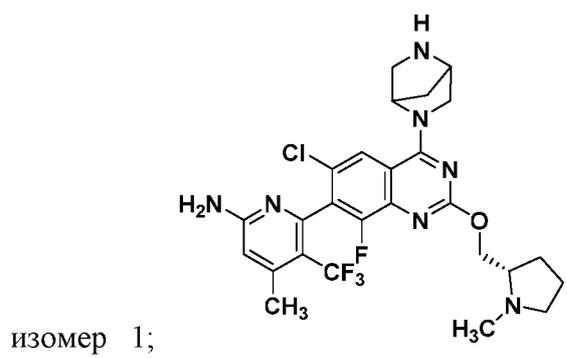
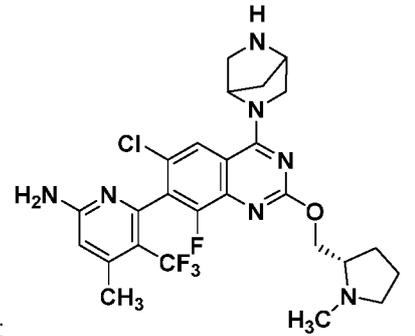
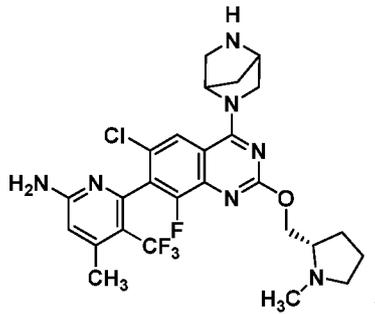
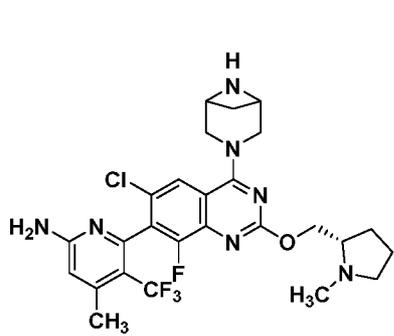
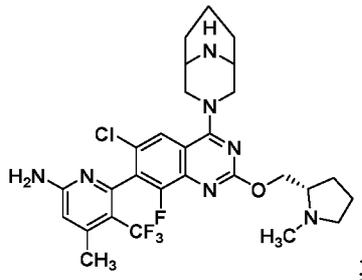
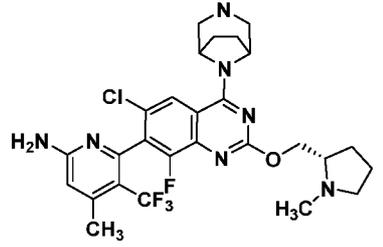
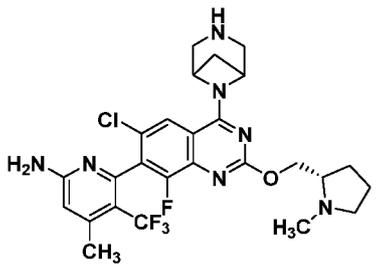
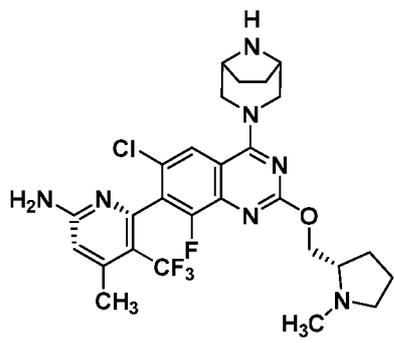
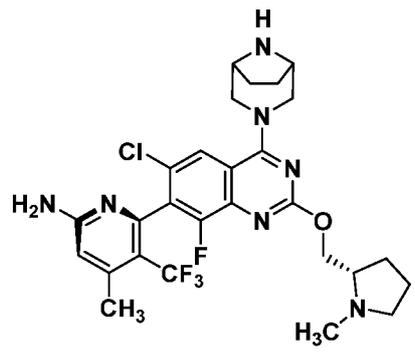
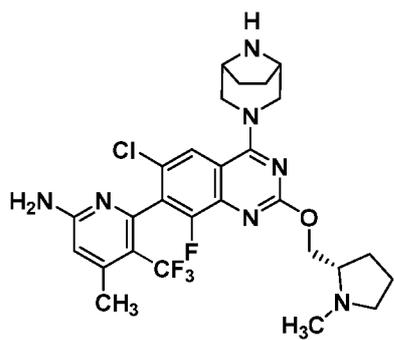
фармацевтическая композиция, как определено в настоящем документе, для применения в лечении KRAS G12D-ассоциированного заболевания или нарушения.

[0196] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается применение соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения лечение рака.

[0197] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается применение соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования активности KRAS G12D.

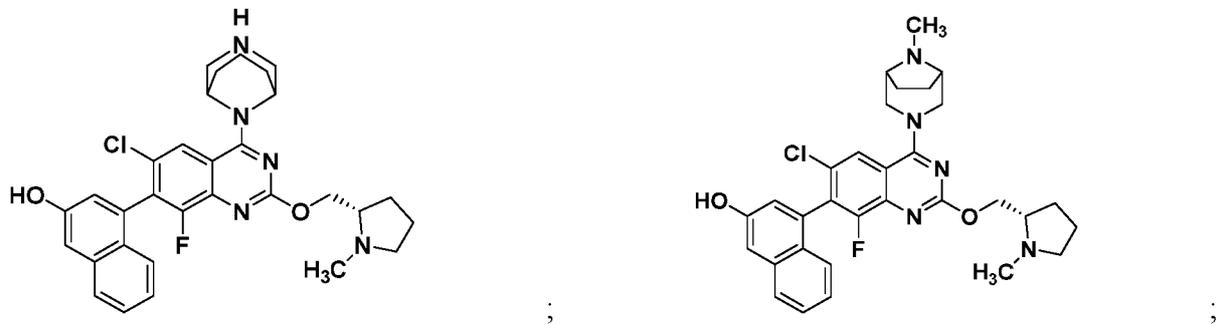
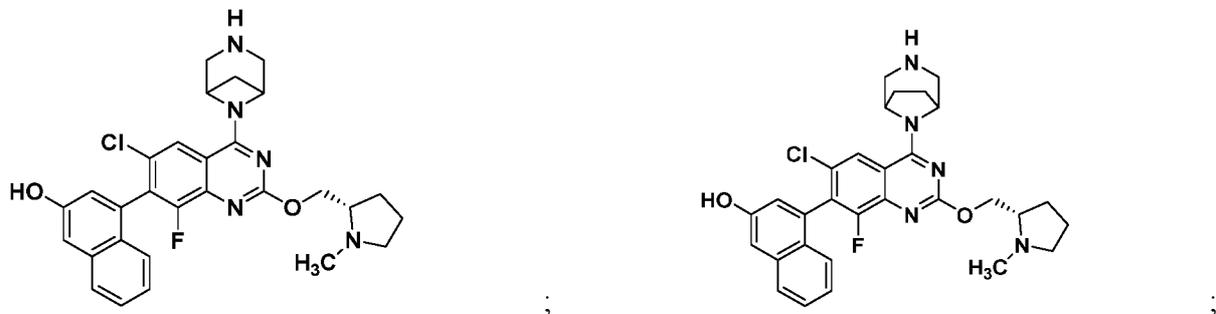
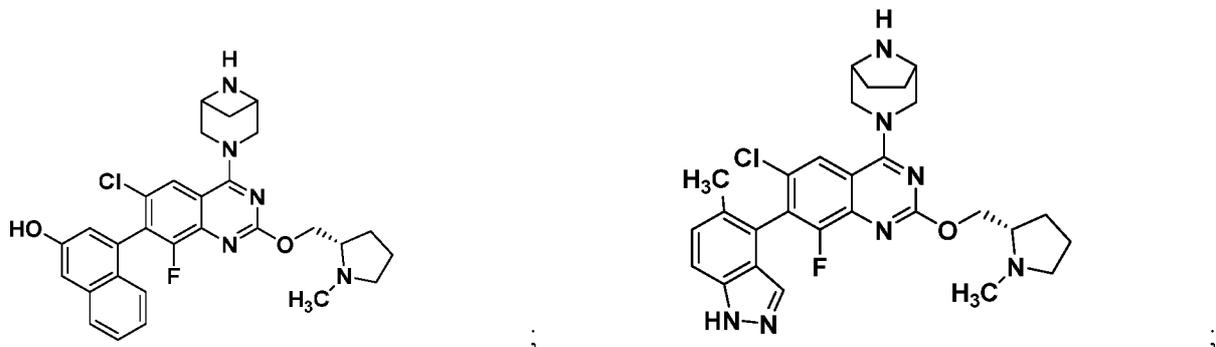
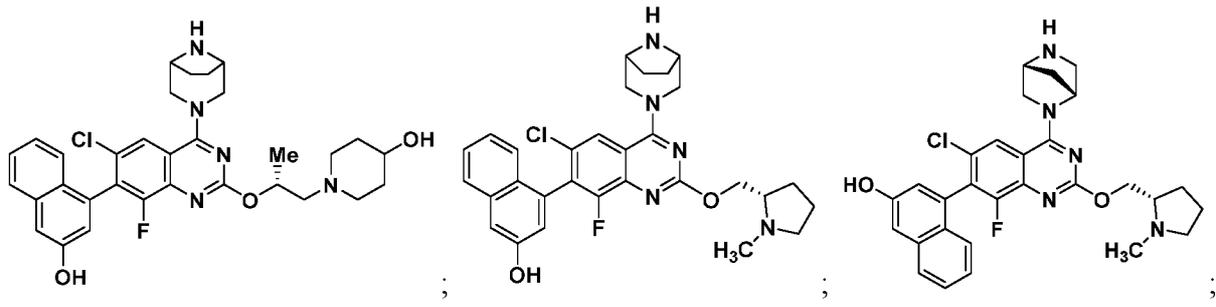
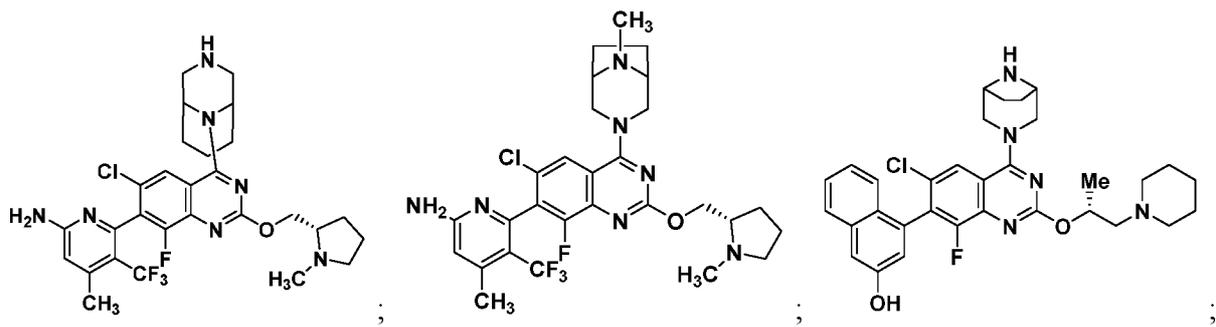
[0198] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается применение соединения формулы (I), формулы (II) или формулы (III), или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем документе, в изготовлении лекарственного средства для лечения KRAS G12D-ассоциированного заболевания или нарушения.

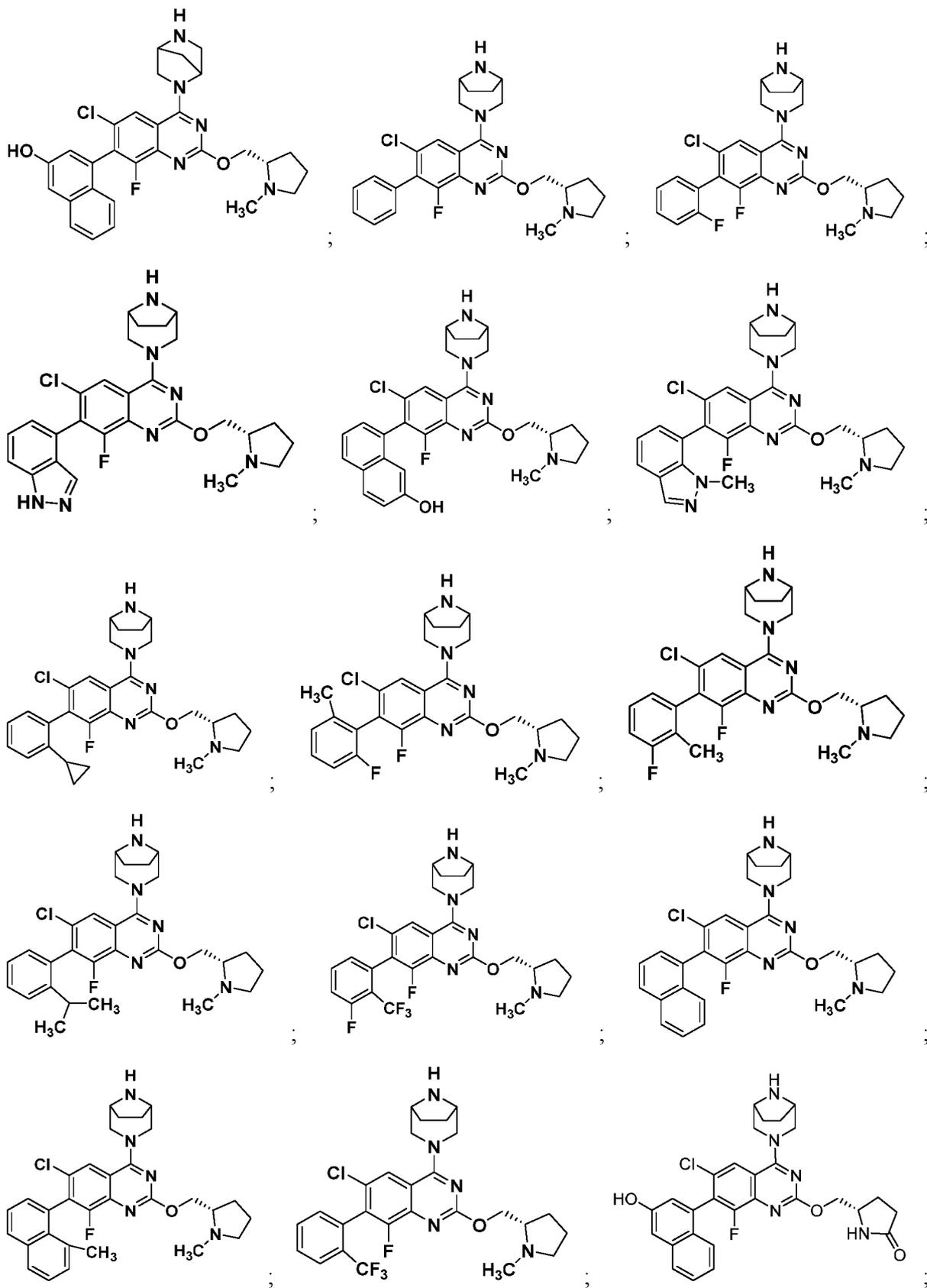
[0199] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается соединение, выбранное из

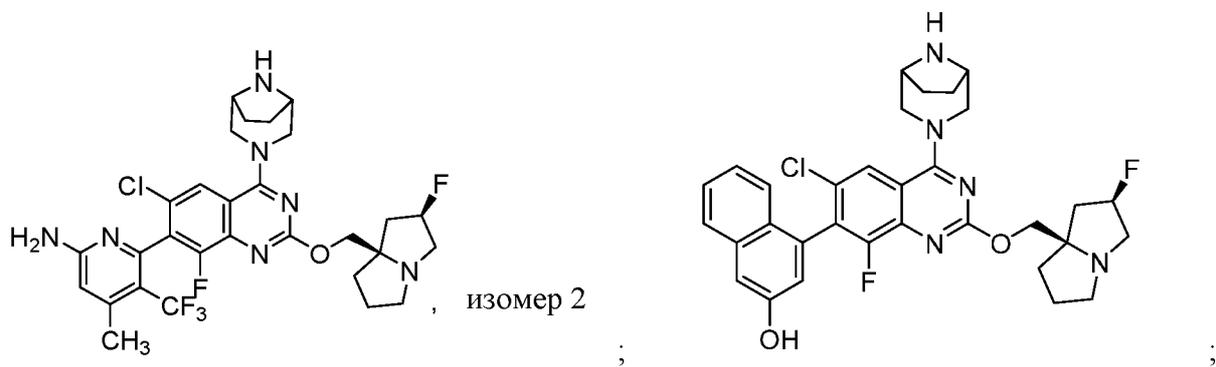
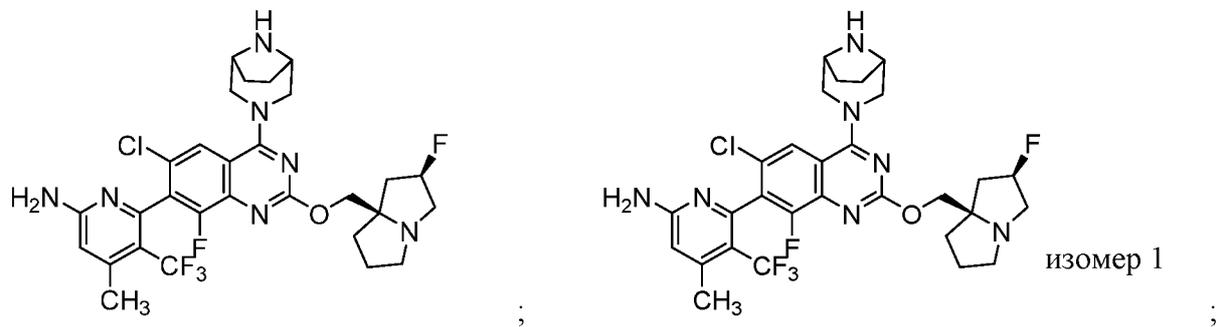
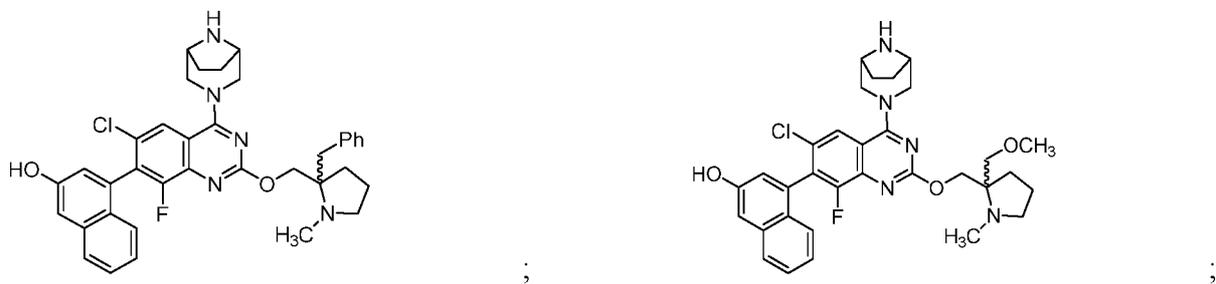
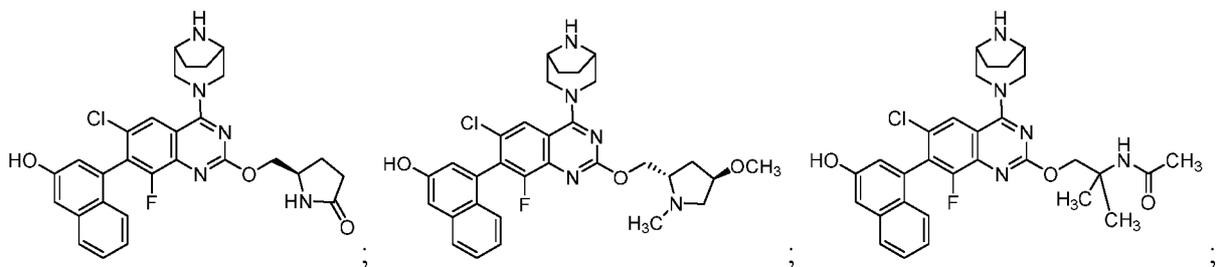
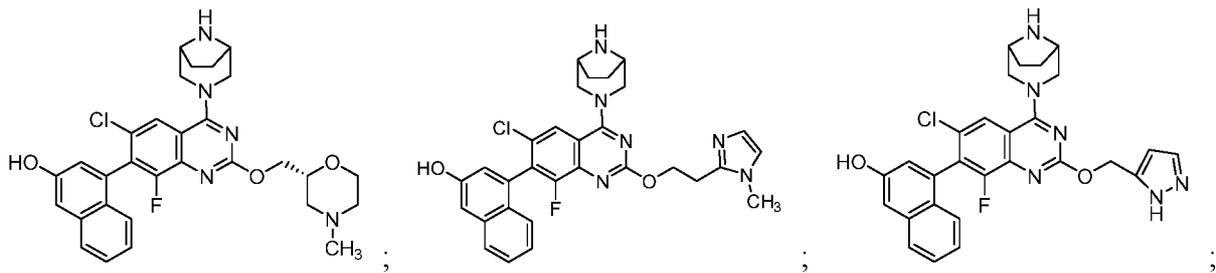


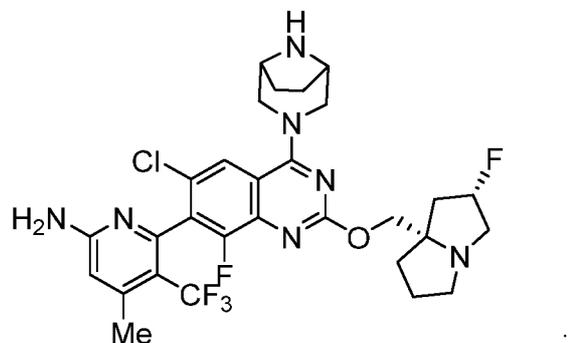
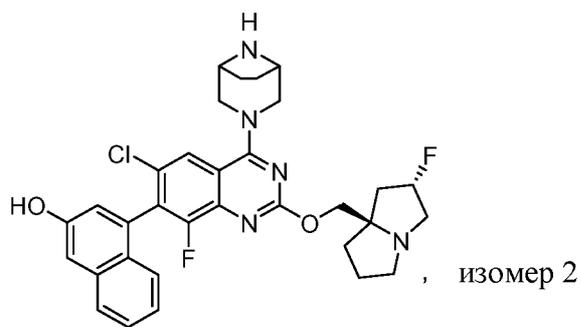
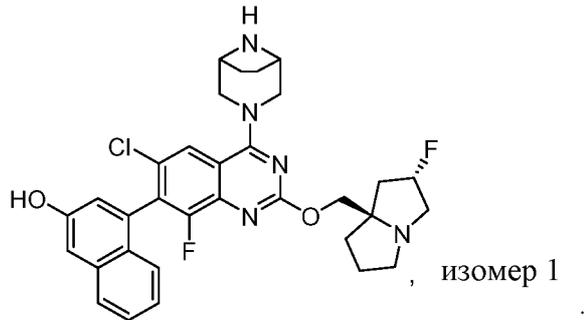
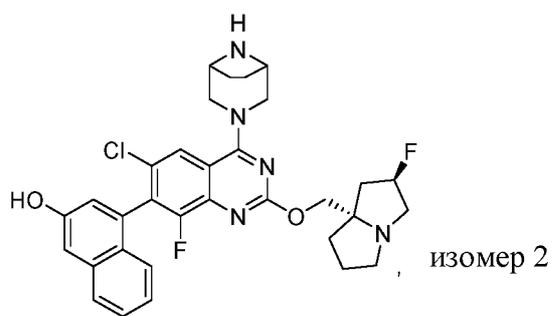
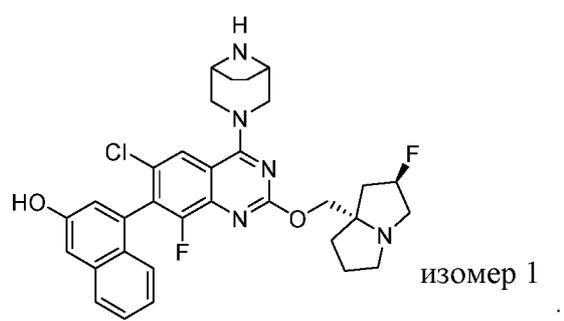
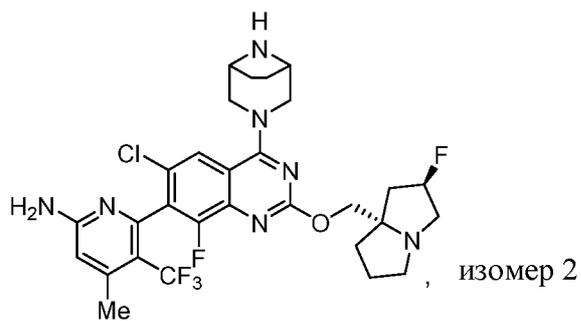
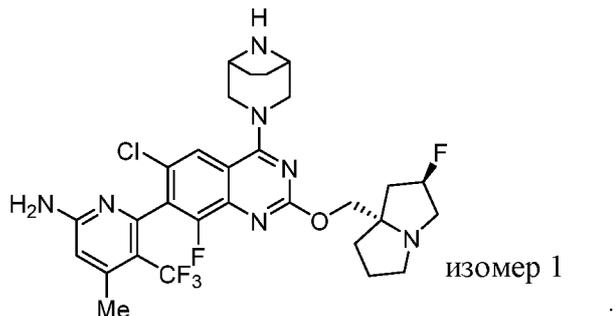
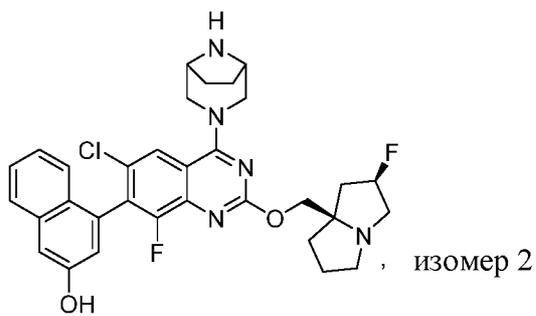
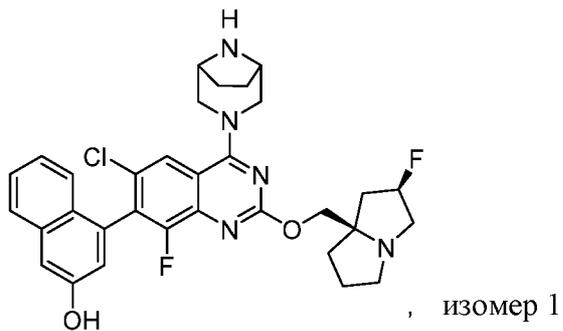
изомер 1;

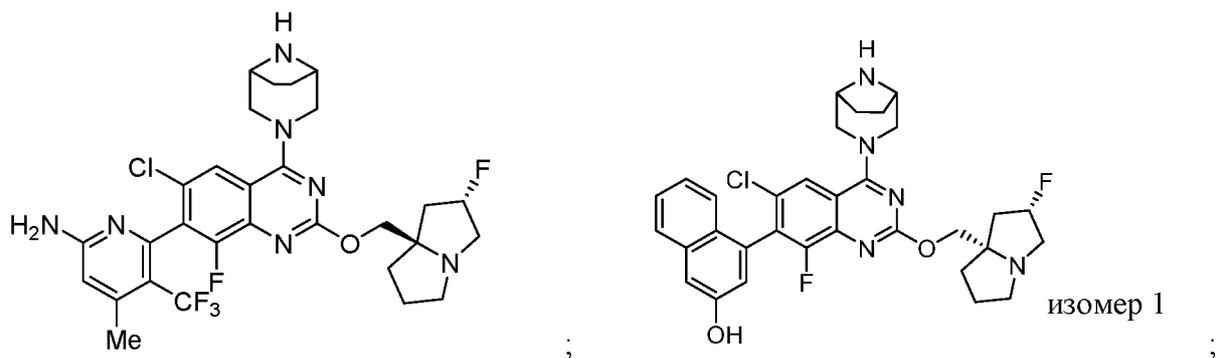
, изомер 2;



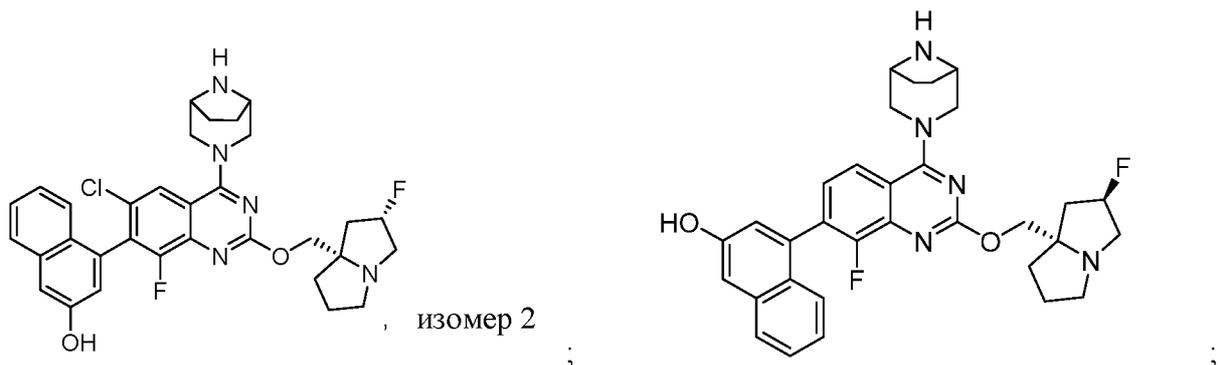




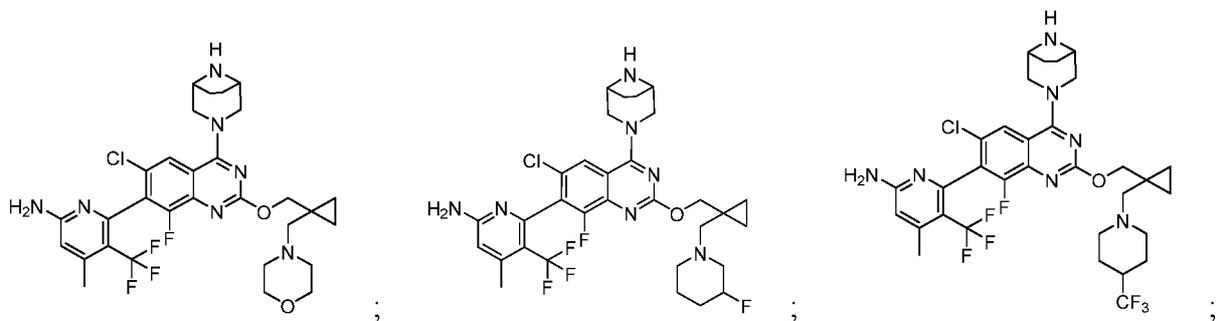
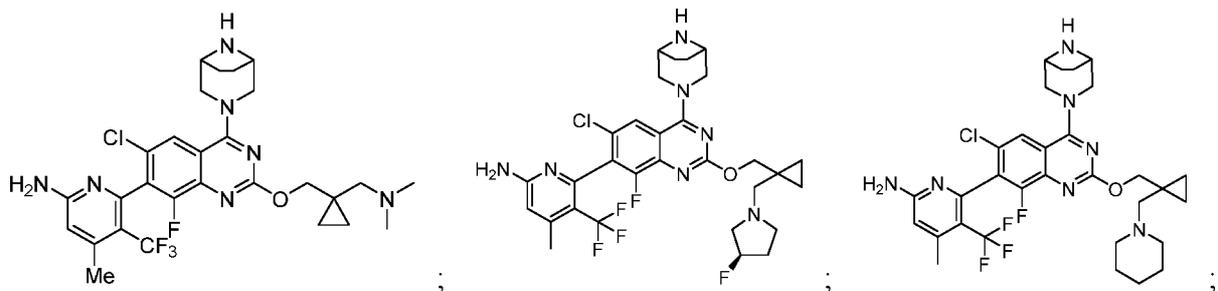
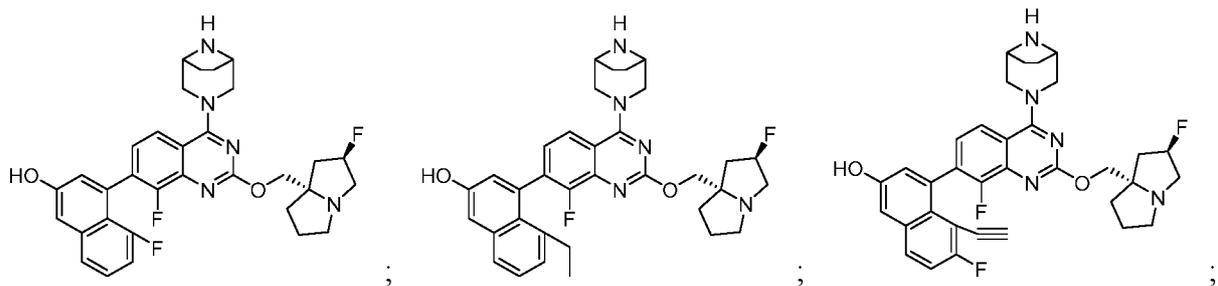


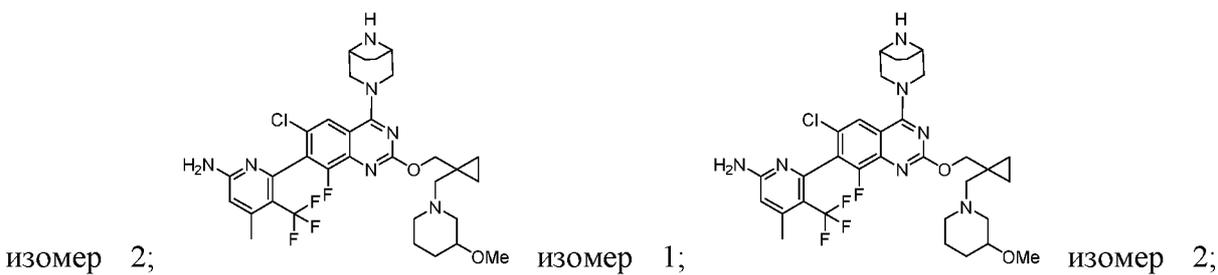
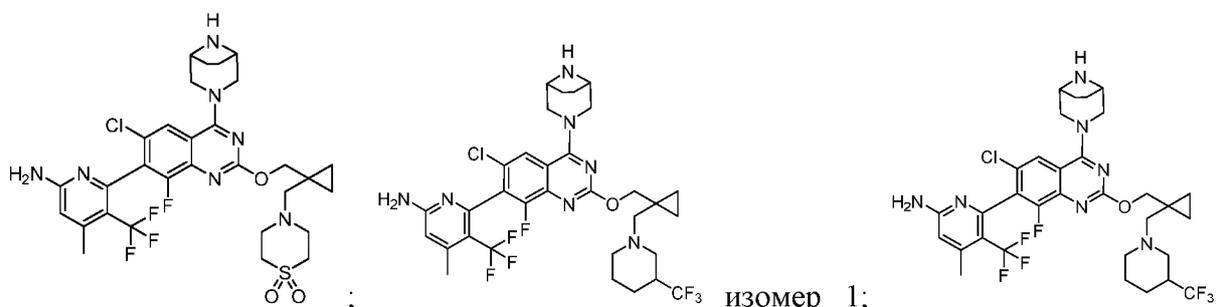
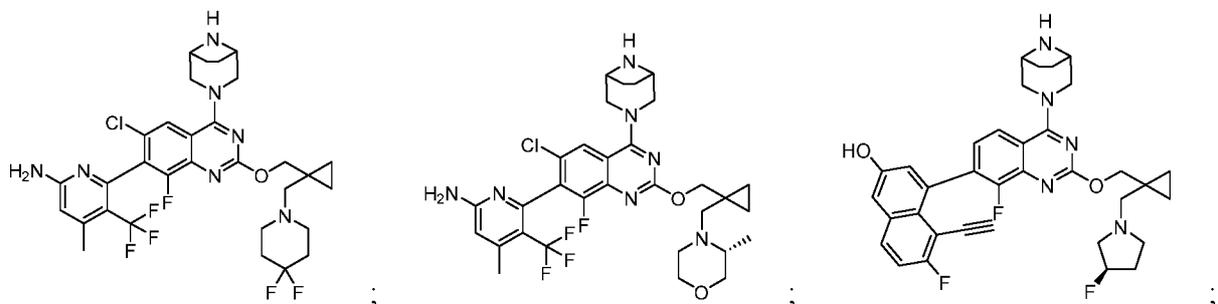
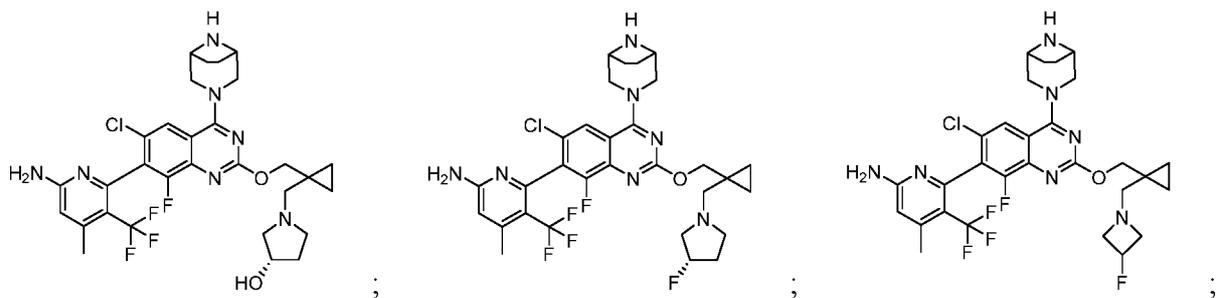
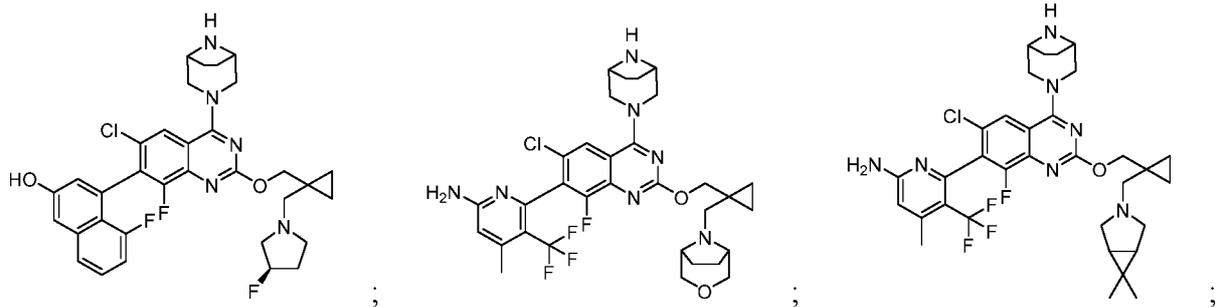


изомер 1



изомер 2

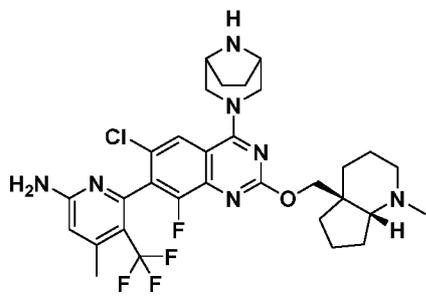
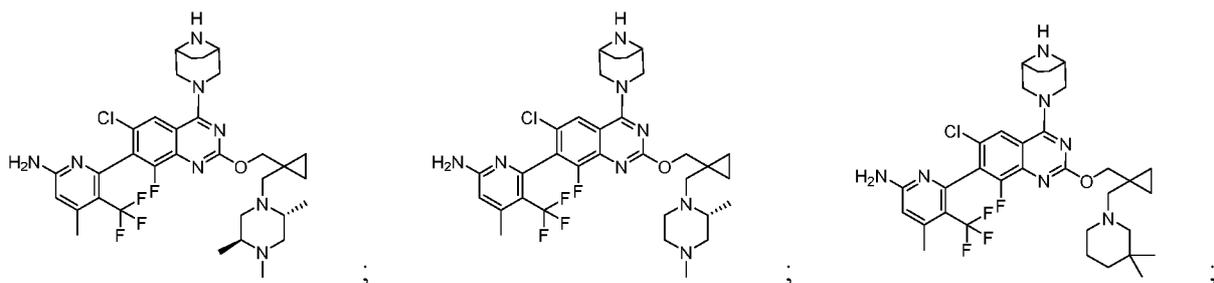




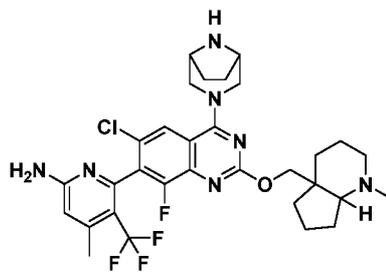
изомер 2;

изомер 1;

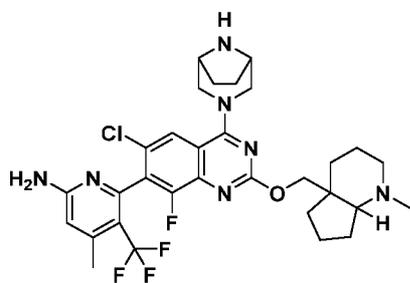
изомер 2;



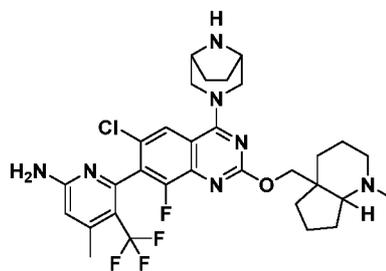
изомер 1;



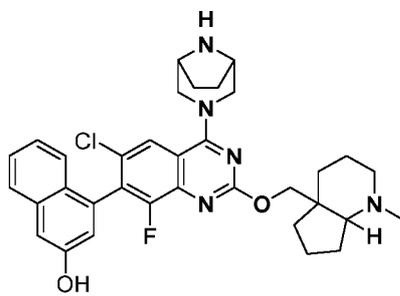
изомер 2;



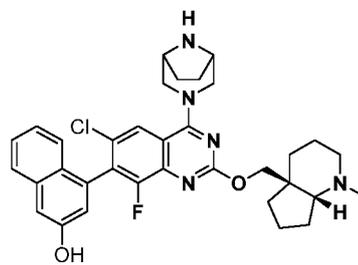
изомер 3;



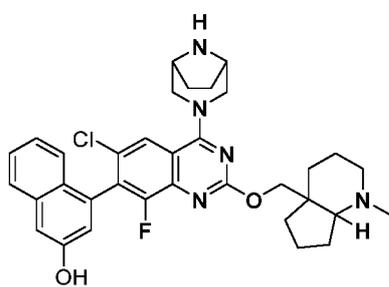
изомер 4;



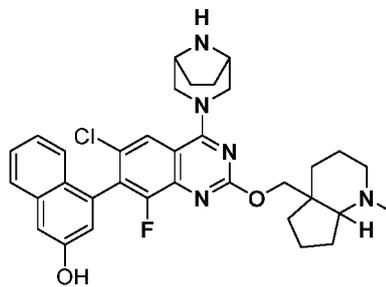
изомер 1;



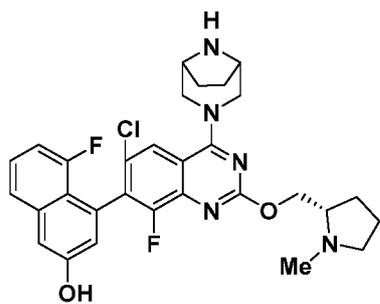
изомер 2;



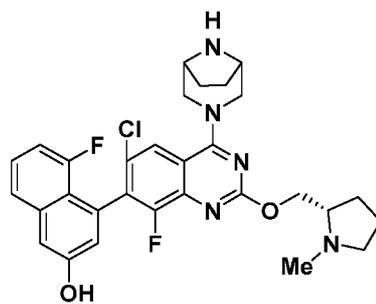
изомер 3;



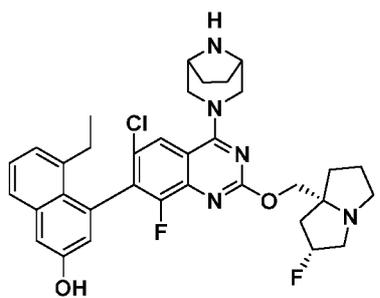
изомер 4;



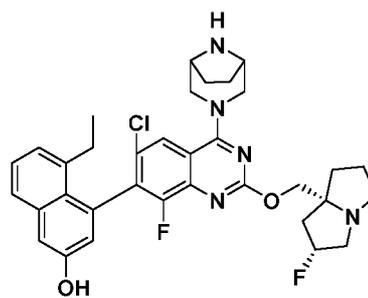
изомер 1;



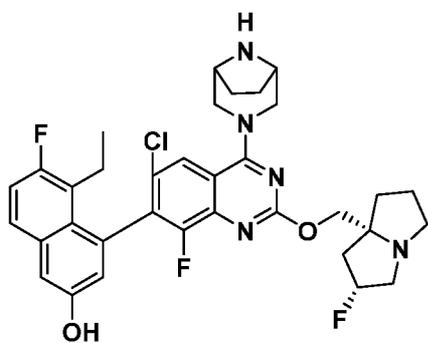
изомер 2;



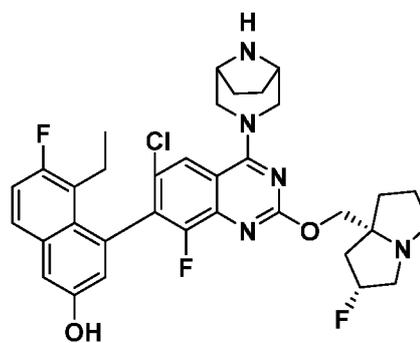
изомер 1;



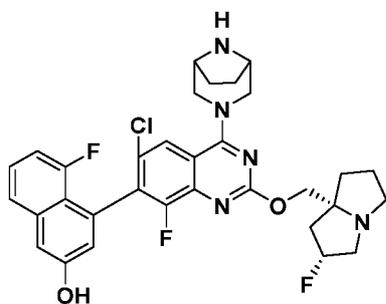
изомер 2;



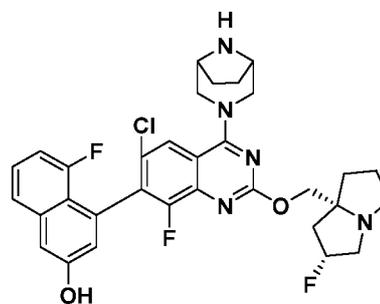
изомер 1;



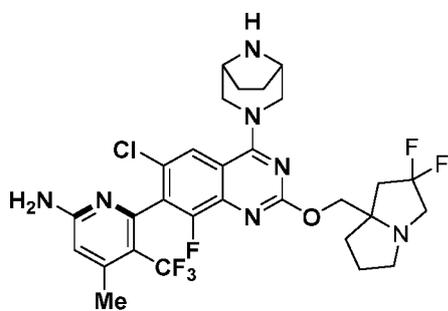
изомер 2;



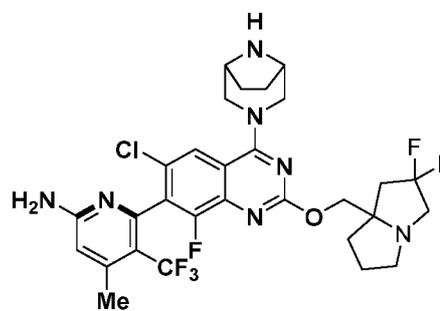
изомер 1;



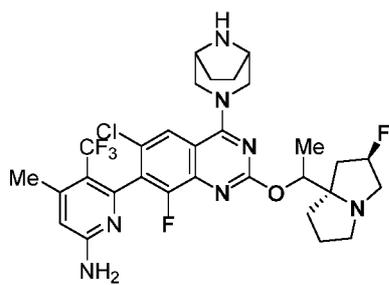
изомер 2;



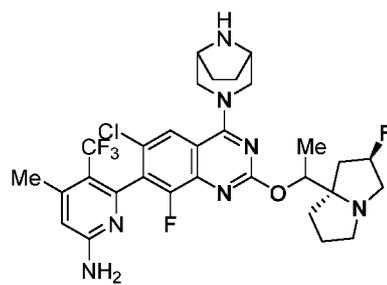
изомер 1;



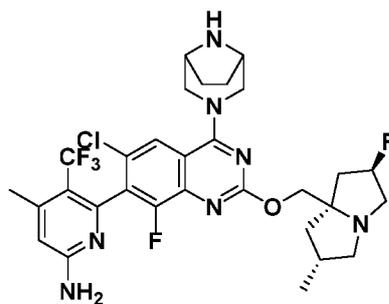
изомер 2;



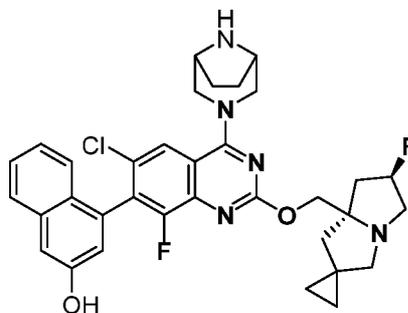
изомер 1;



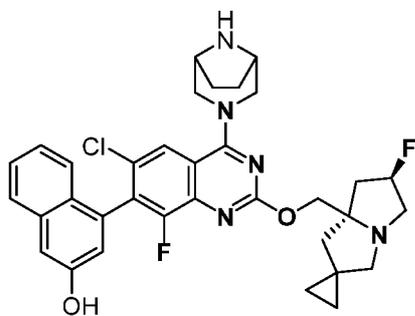
изомер 2;



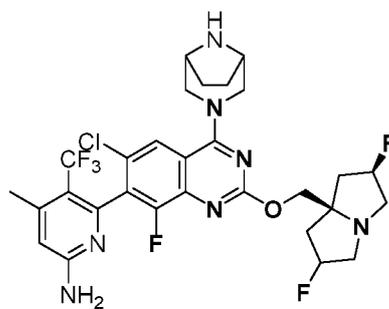
;



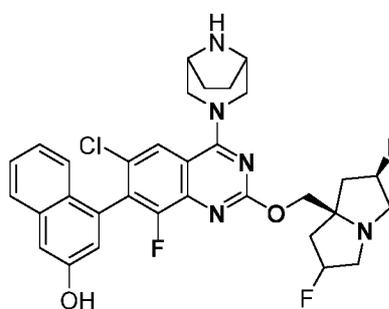
изомер 1;



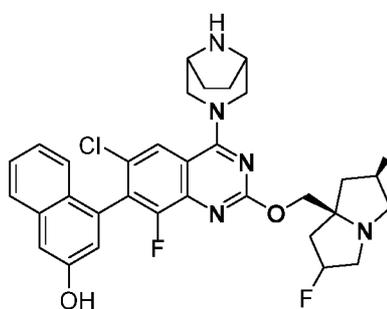
изомер 2;



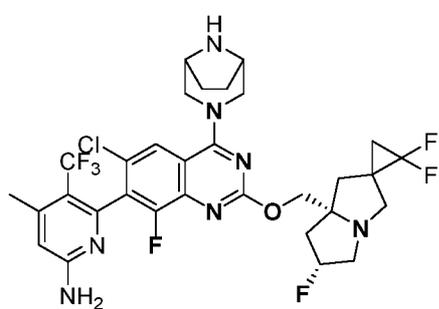
;



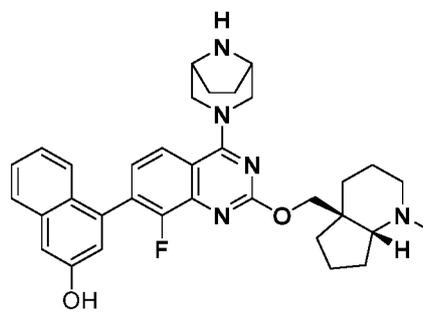
изомер 1;



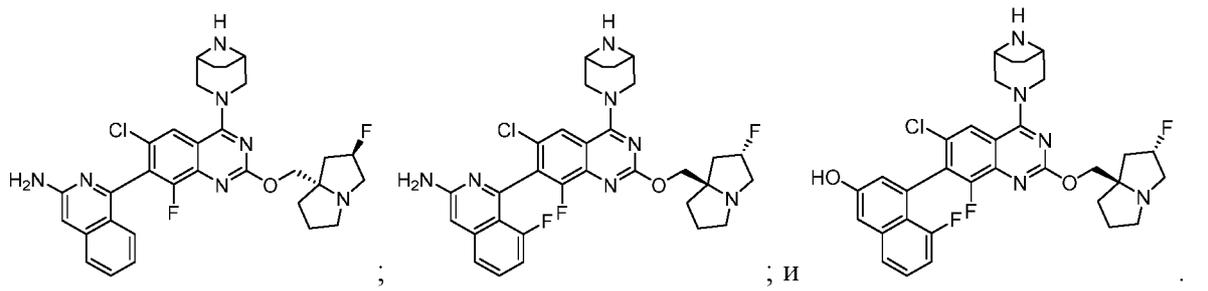
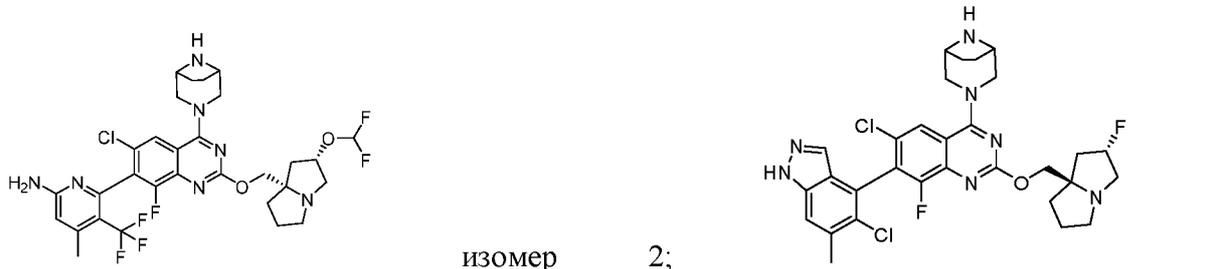
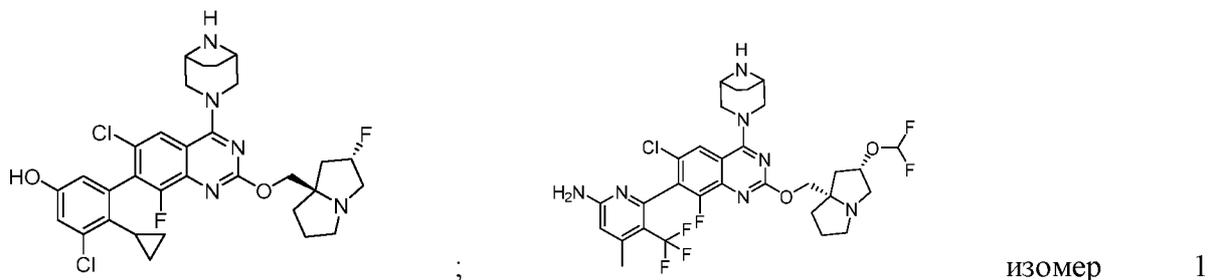
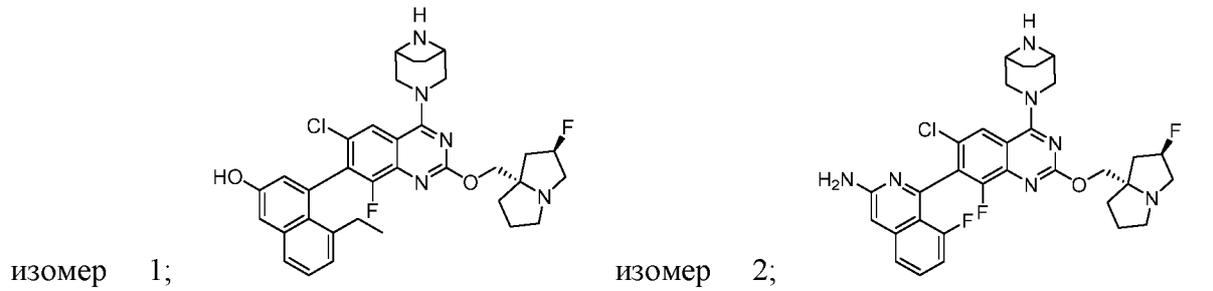
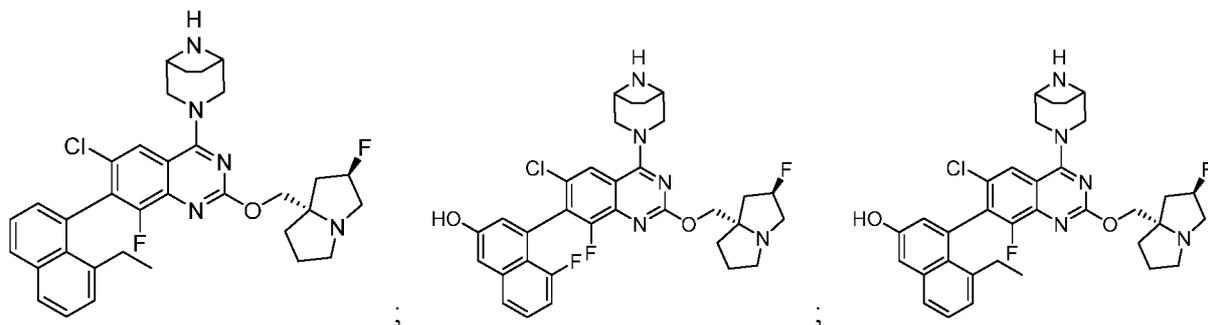
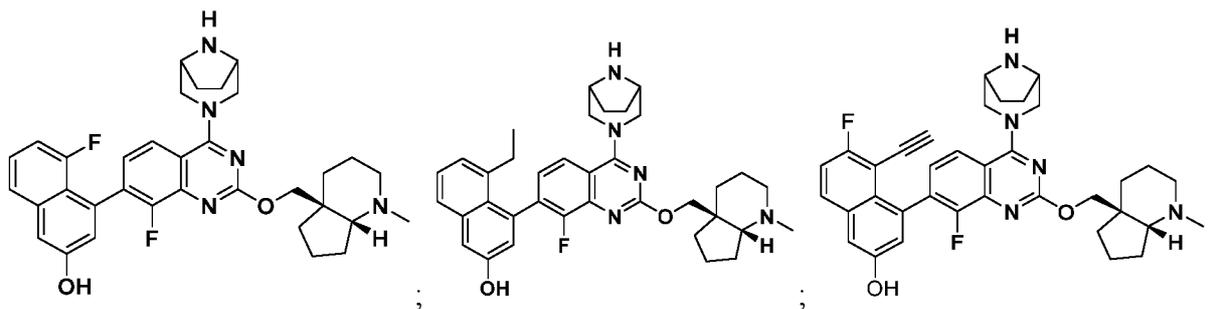
изомер 2;



;



;



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0200] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к соединению, выбранному из следующих соединений:

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (изомер 1);

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (изомер 2);

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-8-фтор-4-{8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил]окси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

1-[(2R)-2-[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидрокси)нафталин-1-ил)хиназолин-2-ил]окси]пропил]пиперидин-4-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-{6-хлор-4-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил}нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-фенилхиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-фторфенил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(1H-индазол-4-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

8-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-7-(2-циклопропилфенил)-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-фтор-6-метилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

4-((1R,5S)-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-метилнафталин-1-ил)-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-[2-(трифторметил)фенил]хиназолин;

4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-8-фтор-4-{8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-[[2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

(5S)-5-[[6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]метил]пирролидин-2-он;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси]хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1H-пиразол-5-ил)метокси]хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

(5R)-5-[[[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]метил]пирролидин-2-он;
4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;
N-{1-[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ил}ацетамид;
4-{2-[(2-бензил-1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил}нафталин-2-ол;
4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2-(метоксиметил)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;
6-(2-[[2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
6-(2-[[2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;
6-(2-[[2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;
4-(2-[[2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;
4-(2-[[2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 1;
4-(2-[[2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 2;
6-(2-[[2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
6-(2-[[2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;
6-(2-[[2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(пиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(морфолин-4-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-фторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{1-{{3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил}метил}циклопропил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-{{1-{{6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил}метил}циклопропил]метокси}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

(3S)-1-({1-[(7-[6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-2-ил}окси)метил]циклопропил}-метил)пирролидин-3-ол;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

4-({1-[(7-[6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-2-ил}окси)метил]циклопропил}метил)-1-лямбдаб-тиоморфолин-1,1-дион;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-[(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-[(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-метоксипиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-метоксипиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-[(2R,5S)-2,4,5-триметилпиперазин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-[(1-[(2R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 3;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 1;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 2;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 3;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-
4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-
4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-
4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(2-{{(2R,6R,7aR)-2-фтор-6-метилгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-
хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-
ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-
ил)нафталин-2-ол;

4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-
ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-
ил)нафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-
ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-
ил)нафталин-2-ол, изомер 2;

6-(2-{{(2R,6S,7aR)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-
хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(2-{{(2R,6S,7aR)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-
хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,6S,7aR)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-
хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол,

изомер 1; 4-(2-{{(2R,6S,7aR)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}нафталин-2-ол, изомер 2;

6-(2-{{(6'R,7'aR)-3,3,6'-трифтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}нафталин-2-ол;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторхиназолин;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этилнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этилнафталин-2-ол, изомер 2;

1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-8-фторизохинолин-3-амин;

3-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-хлор-4-циклопропилфенол;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-7-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин;

1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)изохинолин-3-амин;

1-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-8-фторизохинолин-3-амин; и

4-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол; или его фармацевтически приемлемой соли.

[0201] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в любом из вышеуказанных аспектов, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0202] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака у субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из вышеуказанных аспектов, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0203] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, чувствительного к ингибированию KRAS G12D, у субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из вышеуказанных аспектов, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0204] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ лечения рака, экспрессирующего KRAS G12D, у субъекта, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из вышеуказанных аспектов, или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание изобретения

[0205] Если не указано иное, предполагается, что любой атом с ненасыщенными валентностями имеет достаточное количество атомов водорода для насыщения валентностей.

[0206] Формы единственного числа «a», «an» и «the» включают ссылки на объекты во множественном числе, если контекст не требует иного.

[0207] Используемый в настоящем документе термин «или» представляет собой логическую дизъюнкцию (т.е. и/или) и не указывает на исключаящую дизъюнкцию, если явно не указано, например, с помощью терминов «любой», «кроме», «альтернативно», и слов аналогичного значения.

[0208] Используемая в настоящем документе фраза «или его фармацевтически приемлемая соль» относится к по меньшей мере одному соединению или по меньшей мере одной соли соединения, или их комбинации. Например, «соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль» включает, но без ограничения, соединение формулы (I), два соединения формулы (I), фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), соединение формулы (I) и одну или несколько фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I), и две или более фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I).

[0209] Используемый в настоящем документе термин «C₂-C₄алкенил» относится к группе, полученной из углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну двойную связь.

[0210] Используемый в настоящем документе термин «C₁-C₃алкокси» относится к C₁-C₃алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

[0211] Используемый в настоящем документе термин «C₁-C₃алкоксиC₁-C₃алкил» относится к C₁-C₃алкоксигруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃алкильную группу.

[0212] Используемый в настоящем документе термин «C₁-C₃алкоксикарбонил» относится к C₁-C₃алкоксигруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу. \

[0213] Используемый в настоящем документе термин «C₁-C₃алкил» относится к группе, полученной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащего от одного до трех атомов углерода.

[0214] Используемый в настоящем документе термин «С₁-С₆алкил» относится к группе, полученной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащего от одного до трех атомов углерода.

[0215] Используемый в настоящем документе термин «С₁-С₃алкилкарбонил» относится к С₁-С₃алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

[0216] Используемый в настоящем документе термин «С₂-С₄алкинил» относится к группе, полученной из углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну тройную связь.

[0217] Используемый в настоящем документе термин «амино» относится к -NH₂.

[0218] Используемый в настоящем документе термин «аминоС₁-С₃алкил» относится к аминогруппе, присоединенной к родительской молекулярной группе через С₁-С₃алкильную группу.

[0219] Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к фенильной группе или бициклической конденсированной кольцевой системе, где одно или оба кольца представляют собой фенильную группу. Бициклические конденсированные кольцевые системы состоят из фенильной группы, конденсированной с четырех-шестичленным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом. Арильные группы по настоящему изобретению могут быть присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой замещаемый атом углерода в группе. Репрезентативные примеры арильных групп включают, но без ограничения, инданил, инденил, нафтил, фенил и тетрагидронафтил.

[0220] Используемый в настоящем документе термин «циано» относится к -CN.

[0221] Используемый в настоящем документе термин «С₃-С₄циклоалкил» относится к насыщенной моноциклической углеводородной кольцевой системе, имеющей три или четыре атома углерода и ноль гетероатомов.

[0222] Используемые в настоящем документе термины «галогено» и «галоген» относятся к F, Cl, Br или I.

[0223] Используемый в настоящем документе термин «галогеноС₁-С₃алкил» относится к С₁-С₃алкильной группе, замещенной одним, двумя или тремя атомами галогена.

[0224] Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к ароматическому пяти- или шестичленному кольцу, где по меньшей мере один атом выбран из N, O и S, а остальные атомы представляют собой углерод. Термин «гетероарил» также включает бициклические системы, в которых гетероарильное

кольцо конденсировано с четырех-шестичленным ароматическим или неароматическим кольцом, содержащим ноль, один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; и трициклические системы, в которых бициклическая система конденсирована с четырех-шестичленным ароматическим или неароматическим кольцом, содержащим ноль, один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетероарильные группы присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой замещаемый атом углерода или азота в группе. Репрезентативные примеры гетероарильных групп включают, но без ограничения, аллоксазин, бензо[1,2-*d*:4,5-*d'*]бистиазол, бензоксадиазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиенил, фуранил, имидазолил, индазолил, индолил, изоксазолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, пурин, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, хинолинил, тиазолил, тиенопиридинил, тиенил, триазолил, тиадиазолил и триазинил.

[0225] Используемый в настоящем документе термин «гидрокси» относится к –OH.

[0226] Используемый в настоящем документе термин «гидроксиC₁-C₃алкил» относится к гидроксигруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃алкильную группу.

[0227] Используемый в настоящем документе термин «оксо» относится к =O.

[0228] Дополнительным аспектом предмета, описанного в настоящем документе, является применение раскрытых соединений в качестве радиоактивно меченных лигандов для разработки анализов связывания лигандов или для мониторинга *in vivo* адсорбции, метаболизма, распределения, связывания или занятости рецептора, или расположения соединения. Например, соединение, описанное в настоящем документе, может быть получено с использованием радиоактивного изотопа, и полученное радиоактивно меченное соединение может быть использовано для разработки анализа связывания или для исследований метаболизма. Альтернативно и с той же целью описанное в настоящем документе соединение можно перевести в радиоактивно меченную форму каталитическим тритированием с использованием способов, известных специалистам в данной области.

[0229] Некоторые соединения настоящего изобретения существуют в виде стереоизомеров. Следует понимать, что, если стереохимия не указана, настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы или их смеси, которые обладают способностью ингибировать KRAS G12D. Индивидуальные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из коммерчески

доступных исходных материалов, которые содержат хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например, преобразованием в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методами или прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Исходные соединения определенной стереохимии либо коммерчески доступны, либо могут быть получены и разделены методами, известными в данной области техники.

[0230] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров, которые представляют собой соединения, образующиеся в результате явления, когда протон молекулы перемещается к другому атому внутри этой молекулы. Термин «таутомер» также относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одного изомера в другой. Все таутомеры соединений, описанных в настоящем документе, включены в настоящее описание.

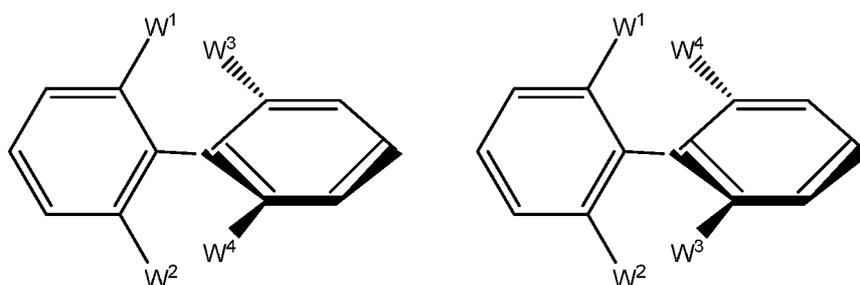
[0231] Некоторые соединения по настоящему изобретению существуют в виде атропоизомеров. Термин «атропоизомеры» относится к конформационным стереоизомерам, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или значительно замедляется в результате пространственных взаимодействий с другими частями молекулы, и заместители на обоих концах одинарной связи являются асимметричными (т.е. оптическая активность возникает без необходимости наличия асимметричного углеродного центра или стереоцентра). В том случае, когда барьер вращения вокруг одинарной связи является достаточно высоким и взаимопревращение между конформациями происходит достаточно медленно, то разделение и выделение изомерных видов молекул допустимо. Атропоизомеры представляют собой энантиомеры (или эпимеры), не содержащие ни одного асимметричного атома.

[0232] Атропоизомеры можно считать стабильными, если барьер для взаимопревращения является достаточно высоким, чтобы позволить атропоизомерам подвергаться незначительному взаимопревращению или вообще не подвергаться взаимопревращению при комнатной температуре в течение по меньшей мере недели. В некоторых аспектах атропоизомеры практически не подвергаются взаимопревращению при комнатной температуре в течение по меньшей мере года. В некоторых аспектах атропоизомерное соединение по изобретению не подвергается взаимопревращению более чем примерно на 5% в свой противоположный атропоизомер при комнатной

температуре в течение одной недели, когда атропоизомерное соединение находится в практически чистой форме, которая обычно находится в твердом состоянии. В некоторых аспектах атропоизомерное соединение по изобретению не подвергается взаимопревращению в противоположный атропоизомер более чем на 5% при комнатной температуре (приблизительно 25°C) в течение одного года. В некоторых аспектах атропоизомерные соединения по изобретению являются достаточно стабильными, чтобы подвергаться взаимопревращению не более чем примерно на 5% в водном фармацевтическом составе, выдерживаемом при 0°C в течение по меньшей мере одной недели. Предполагается, что рассматриваемые химические соединения, фармацевтические композиции и способы включают все такие возможные атропоизомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси, эпимерные смеси, оптически чистые формы отдельных атропоизомеров и промежуточные смеси.

[0233] Энергетический барьер для термической рацемизации атропоизомеров может быть определен пространственными препятствиями для свободного вращения одной или нескольких связей, образующих хиральную ось. Некоторые биарильные соединения проявляют атропоизомерию в том случае, когда вращение вокруг межкольцевой связи, не имеющей C₂-симметрии, является ограниченным. Свободный энергетический барьер для изомеризации (энантиомеризации) служит мерой стабильности межкольцевой связи в отношении вращения. Оптическое и термическое возбуждение могут способствовать рацемизации таких изомеров, зависящих от электронных и пространственных факторов.

[0234] Ортозамещенные биарильные соединения могут демонстрировать этот тип конформационной вращательной изомерии. Такие биарилы представляют собой энантиомерные хиральные атропоизомеры, в которых углерод-углеродная межкольцевая связь sp²-sp² между арильными кольцами имеет достаточно высокий энергетический барьер, чтобы предотвратить свободное вращение, и где заместители W₁ ≠ W₂ и W₃ ≠ W₄ делают молекулу асимметричной.



[0235] Пространственное взаимодействие между $W^1:W^3$, $W^1:W^4$ и/или $W^2:W^4$, $W^2:W^3$ является достаточно сильным, чтобы сделать энергетический максимум для плоской конформации. Два неплоских аксиально-хиральных энантиомера тогда существуют как атропоизомеры, когда их взаимопревращение происходит достаточно медленно для того, чтобы они могли быть выделены независимо друг от друга. Сплошные и прерывистые линии на фигурах, показанных выше, указывают на те фрагменты или части молекулы, которые являются пространственно ограниченными вследствие вращательного энергетического барьера. Выделенные жирным шрифтом фрагменты находятся ортогонально над плоскостью страницы и пунктирные фрагменты находятся ортогонально ниже плоскости страницы. «Плоская» часть молекулы (левое кольцо в каждом из двух отраженных биариллов) находится в плоскости страницы.

[0236] Фармацевтические композиции по изобретению могут включать одну или более фармацевтически приемлемых солей. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая сохраняет желаемую биологическую активность исходного соединения и не вызывает каких-либо нежелательных токсикологических эффектов (см., например, Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)). Соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно путем реакции соединения в форме свободного основания с подходящей кислотой или путем реакции кислотной группы соединения с подходящим основанием. Соли присоединения кислот включают соли, происходящие из нетоксичных неорганических кислот, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, иодистоводородная, фосфористая и т.п., а также из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и тому подобное. Соли присоединения оснований включают соли, происходящие из щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и т.п., а также из нетоксичных органических аминов, таких как N,N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и т.п.

Фармацевтические композиции

[0237] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая одно или комбинацию соединений, описанных в настоящем изобретении, составленных вместе с фармацевтически

приемлемым носителем. Фармацевтические композиции по изобретению также можно применять в рамках комбинированной терапии, *т.е.* в сочетании с другими агентами, как описано в настоящем документе.

[0238] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые являются физиологически совместимыми. В некоторых аспектах носитель является подходящим для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (*например*, путем инъекции или инфузии). В зависимости от пути введения активное соединение может быть покрыто материалом для защиты соединения от действия кислот и других природных условий, которые могут инактивировать соединение.

[0239] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить посредством одного или нескольких путей введения, используя один или несколько способов, известных в данной области. Как будет понятно специалисту в данной области, путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от желаемых результатов. В некоторых аспектах пути введения соединений по изобретению включают внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение», используемая в настоящем документе, означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

[0240] Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель совместно с одним ингредиентом или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизацией путем микрофльтрации. Как правило, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие требуемые

ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций некоторые способы получения представляют собой вакуумную сушку и сушку замораживанием (лиофилизацию), которые позволяют получить порошок активного ингредиента, а также любого дополнительного желаемого ингредиента из его предварительно стерилизованного путем фильтрации раствора.

[0241] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла и органические сложные эфиры для инъекций. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[0242] Фармацевтически приемлемые носители включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области. За исключением случая, когда любые традиционные среды или агент несовместимы с активным соединением, их использование в фармацевтических композициях по настоящему изобретению рассматривается. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции.

[0243] Терапевтические композиции обычно должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора или жидкости с упорядоченной структурой, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может быть растворителем или дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и т.п.) и их подходящие смеси. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемых размеров частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет желательно включить в композицию изотонические агенты, например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно добиться путем

включения в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например, моностеаратных солей и желатина.

[0244] Альтернативно, соединения по изобретению можно вводить непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный или слизистый путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно.

[0245] Любая фармацевтическая композиция, рассматриваемая в настоящем документе, может быть, например, доставлена перорально с помощью любого приемлемого и подходящего перорального препарата. Типичные пероральные препараты включают, но без ограничения, таблетки, троше, пастилки, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть изготовлены в соответствии с любыми способами, известными в области изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы обеспечить фармацевтически приемлемые препараты, фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может содержать по меньшей мере один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчающих средств, антиоксидантов и консервантов.

[0246] Таблетка может быть, например, изготовлена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток.

[0247] Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии, включая, но без ограничения, например, суспендирующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты, такие как, например, природный фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекатилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с

неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такими как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такими как, например, моноолеат полиэтиленсорбитана. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил и n-пропил p-гидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор; и/или по меньшей мере один подсластитель, включая, но без ограничения, сахарозу, сахарин и аспартам.

[0248] Масляные суспензии могут быть получены, например, путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия может также содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. Для получения приятной на вкус масляной суспензии, к масляной суспензии может быть добавлен по меньшей мере один из уже описанных в настоящем документе подсластителей и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать по меньшей мере один консервант, включая, но без ограничения, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

[0249] Дисперсные порошки и гранулы могут быть получены, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или по меньшей мере одной его фармацевтически приемлемой соли с по меньшей мере одним диспергирующим и/или смачивающим агентом, по меньшей мере с одним суспендирующим агентом и/или по меньшей мере одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты уже описаны выше. Типичные консерванты включают, но без ограничения, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, включая, но без ограничения, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0250] Активные соединения могут быть составлены с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого высвобождения, например, в составе с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые,

биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Многие способы изготовления таких составов запатентованы или общеизвестны специалистам в данной области. См., например, Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978).

[0251] Терапевтические композиции можно вводить с помощью медицинских устройств, известных в данной области техники. Например, в одном аспекте терапевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить с помощью безыгольного устройства для подкожных инъекций, такого как устройства, раскрытые в патентах США №№ 5399163, 5383851, 5312335, 5064413, 4941880, 4790824 или 4596556. Примеры хорошо известных имплантатов и модулей, полезных в настоящем изобретении, включают: патент США № 4487603, в котором раскрыт имплантируемый микроинфузионный насос для распределения лекарственного средства с контролируемой скоростью; патент США № 4486194, в котором раскрыто терапевтическое устройство для введения лекарства через кожу; патент США № 4447233, в котором описан инфузионный насос для введения лекарственного средства с точной скоростью инфузии; патент США № 4447224, в котором раскрыт имплантируемый инфузионный аппарат с регулируемым потоком для непрерывной доставки лекарственного средства; патент США № 4439196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства, имеющая многокамерные отсеки; и патент США № 4475196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства. Эти патенты включены в настоящий документ посредством ссылки. Многие другие подобные имплантаты, системы доставки и модули известны специалистам в данной области.

[0252] В некоторых аспектах соединения по настоящему изобретению можно вводить парентерально, т.е. путем инъекции, включая, но без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и/или инфузию.

[0253] В некоторых аспектах соединения по настоящему изобретению можно вводить перорально, т.е. через желатиновую капсулу, таблетку, твердую или мягкую капсулу или жидкую капсулу.

Применение ингибиторов KRAS/способы лечения

[0254] Введение терапевтического агента, описанного в настоящем документе, включает, без ограничения, введение терапевтически эффективного количества терапевтического агента. Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится, без ограничения, к количеству терапевтического агента для лечения состояния, поддающегося лечению путем введения композиции, содержащей описанные в настоящем документе ингибиторы KRAS. Это количество представляет собой количество, достаточное для проявления обнаруживаемого терапевтического или улучшающего эффекта. Эффект может включать, например, и без ограничения, лечение состояний, перечисленных в настоящем документе. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от размера и состояния здоровья субъекта, природы и степени заболевания, подлежащего лечению, рекомендаций лечащего врача, и выбранных для введения терапевтических средств или комбинации терапевтических средств.

[0255] Для введения соединений, описанных в настоящем документе, дозировка находится в диапазоне примерно от 0,0001 до 100 мг/кг и чаще от 0,01 до 40 мг/кг массы тела хозяина. В качестве примера, режим лечения предусматривает введение один раз в день, два раза в неделю, три раза в неделю, еженедельно, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в месяц, один раз в 3 месяца или один раз в три-шесть месяцев.

[0256] Раскрытые соединения сильно ингибируют независимый от подложки рост клеток и, следовательно, обладают потенциалом ингибировать метастазирование опухоли. Соответственно, в другом аспекте в изобретении предлагается способ ингибирования метастазирования опухоли, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любое из раскрытых в настоящем документе соединений и фармацевтически приемлемый носитель.

[0257] Мутации Ras, включая, но без ограничения, мутации KRAS, также были идентифицированы в гематологических злокачественных новообразованиях (например, раковых заболеваниях, поражающих кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые аспекты направлены на введение раскрытых соединений (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гематологического злокачественного новообразования. Такие

злокачественные новообразования включают, но без ограничения, лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в настоящем документе соединения можно применять для лечения таких заболеваний, как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малая лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие лейкозы. В других аспектах соединения можно применять для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

[0258] Определение того, содержит ли опухоль или рак мутацию KRAS, можно провести путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS. Последовательность белков KRAS человека дикого типа известна в данной области.

[0259] Способы обнаружения мутации KRAS известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но без ограничения, анализы методом полимеразной цепной реакции с изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы методом полимеразной цепной реакции с изучением полиморфизма одноцепочечной конформации (PCR-SSCP), анализы PCR в реальном времени, секвенирование PCR, анализ на основе мутантной аллель-специфической PCR-амплификации (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймеров, электрофорез, анализы лигирования олигонуклеотидов, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы плавления с высоким разрешением и анализы на микрочипах. В некоторых аспектах образцы оценивают на наличие мутаций KRAS, в том числе с помощью PCR в реальном времени. В PCR в реальном времени используются флуоресцентные зонды, специфические для мутации KRAS. При наличии мутации зонд связывается и обнаруживается флуоресценция. В некоторых аспектах мутацию KRAS идентифицируют, например, с использованием метода прямого секвенирования конкретных областей (например, экзона 2 и/или экзона 3) в гене KRAS. Этот метод позволит выявить все возможные мутации в секвенированной области.

[0260] Способы обнаружения мутации в белке KRAS известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но без ограничения, обнаружение мутанта KRAS с использованием связывающего агента (например, антитела), специфичного к

мутантному белку, электрофорез белка и вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептидов.

[0261] В способах определения того, содержит ли опухоль или рак мутацию KRAS, могут быть использованы различные образцы. В некоторых аспектах образец берут у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых аспектах образец берут у субъекта, имеющего рак или опухоль. В некоторых аспектах образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых аспектах образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых аспектах образец представляет собой образец, фиксированный формалином и залитый парафином. В некоторых аспектах образец перерабатывают в клеточный лизат. В некоторых аспектах образец обрабатывают до ДНК или РНК. Настоящее изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. В некоторых аспектах указанный способ относится к лечению рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокортикальная карцинома у детей, рак, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичные тератоидные опухоли, базальноклеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератоидная опухоль, эмбриональные опухоли, герминогенные опухоли, первичная лимфома, рак шейки матки, детский рак, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронические миелолиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионеробластома, саркома Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, экстрагонадная герминогенная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, рак гортаноглотки, внутриглазная

меланома, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, дольковая карцинома in situ (LCIS), рак легких, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией, карцинома срединного тракта, рак полости рта, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование плазматических клеток, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома, карцинома клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевроролечная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичек, рак горла, тимома и карцинома тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычный детский рак, рак уретры, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых аспектах указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного заболевания, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноз или простата (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

[0262] В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения рака легкого, при этом способы включают введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества любого из описанных выше соединений (или содержащей его фармацевтической композиции). В некоторых аспектах рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), например, аденокарциному, плоскоклеточную карциному легкого или крупноклеточную карциному легкого. В других аспектах рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. Другие виды рака легкого, поддающиеся лечению раскрытыми соединениями, включают, но без ограничения, железистые опухоли, карциноидные опухоли и

недифференцированные карциномы. Субъекты, которых можно лечить соединениями по изобретению или фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, таутомером, гидратом или производным указанных соединений, в соответствии со способами настоящего изобретения, включают, например, субъектов, которые были диагностированы как имеющие острый миелоидный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарциномы у детей, рак, связанный со СПИДом (например, лимфому и саркому Капоши), анальный рак, рак аппендикса, астроцитомы, атипичные тератоидные опухоли, базальноклеточную карциному, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, атипичную тератоидную опухоль, эмбриональные опухоли, герминогенные опухоли, первичную лимфому, рак шейки матки, детский рак, хордому, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, внепеченочную протоковую карциному *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадную герминогенную опухоль, рак глаза, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенную опухоль, гестационную трофобластическую опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфому Ходжкина, рак гортаноглотки, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, дольковую карциному *in situ* (LCIS), рак легких, лимфому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной локализацией, карциному срединного тракта, рак полости рта, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелолипролиферативные новообразования, множественную миелому, карциному клеток Меркеля, злокачественную мезотелиому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости и остеосаркому, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный

рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плеврорлегочную бластому, первичную лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую опухоль, необычный детский рак, рак уретры, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых аспектах субъекты, которых можно лечить соединениями по изобретению, включают субъектов, которые были диагностированы как имеющие нераковое гиперпролиферативное заболевание, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноз или простата (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)). Кроме того, в изобретении предлагаются способы модулирования активности мутантного белка KRAS путем приведения в контакт белка с эффективным количеством соединения по изобретению. Модулирование может заключаться в ингибировании или активации активности белка. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования активности белка путем приведения в контакт мутантного белка KRAS с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению в растворе. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования активности мутантного белка KRAS путем контакта с клеткой, тканью или органом, которые экспрессируют интересующий белок. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования активности белка у субъекта, включающего, но без ограничения, грызунов и млекопитающих (например, человека), путем введения субъекту эффективного количества соединения по изобретению. В некоторых аспектах процентное модулирование превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых аспектах процентное ингибирование превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования активности KRAS в клетке путем приведения в контакт указанной клетки с некоторым количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности мутанта KRAS в указанной клетке. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования мутантного

KRAS в ткани путем приведения в контакт указанной ткани с некоторым количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности мутантного KRAS. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования KRAS в организме путем приведения указанного организма в контакт с некоторым количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS в указанном организме. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования активности KRAS у животного путем приведения указанного животного в контакт с некоторым количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS у указанного животного. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования KRAS, в том числе у млекопитающего, путем приведения указанного млекопитающего в контакт с некоторым количеством соединения по настоящему изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS у указанного млекопитающего. В некоторых аспектах в изобретении предлагаются способы ингибирования активности KRAS у человека путем приведения указанного человека в контакт с некоторым количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS у указанного человека. В настоящем изобретении предлагаются способы лечения заболевания, опосредованного активностью KRAS, у субъекта, нуждающегося в таком лечении. В настоящем изобретении также предлагаются способы для комбинированных методов лечения, в которых агент, о котором известно, что он модулирует другие пути или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов, применяют в комбинации с соединением по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой солью, сложным эфиром, пролекарством, сольватом, таутомером, гидратом или производным. В одном аспекте такая терапия включает, но без ограничения, комбинацию одного или нескольких соединений по изобретению с химиотерапевтическими агентами, терапевтическими антителами и лучевой терапией.

[0263] В настоящее время в данной области техники известны многие химиотерапевтические агенты, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению. В некоторых аспектах химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа,

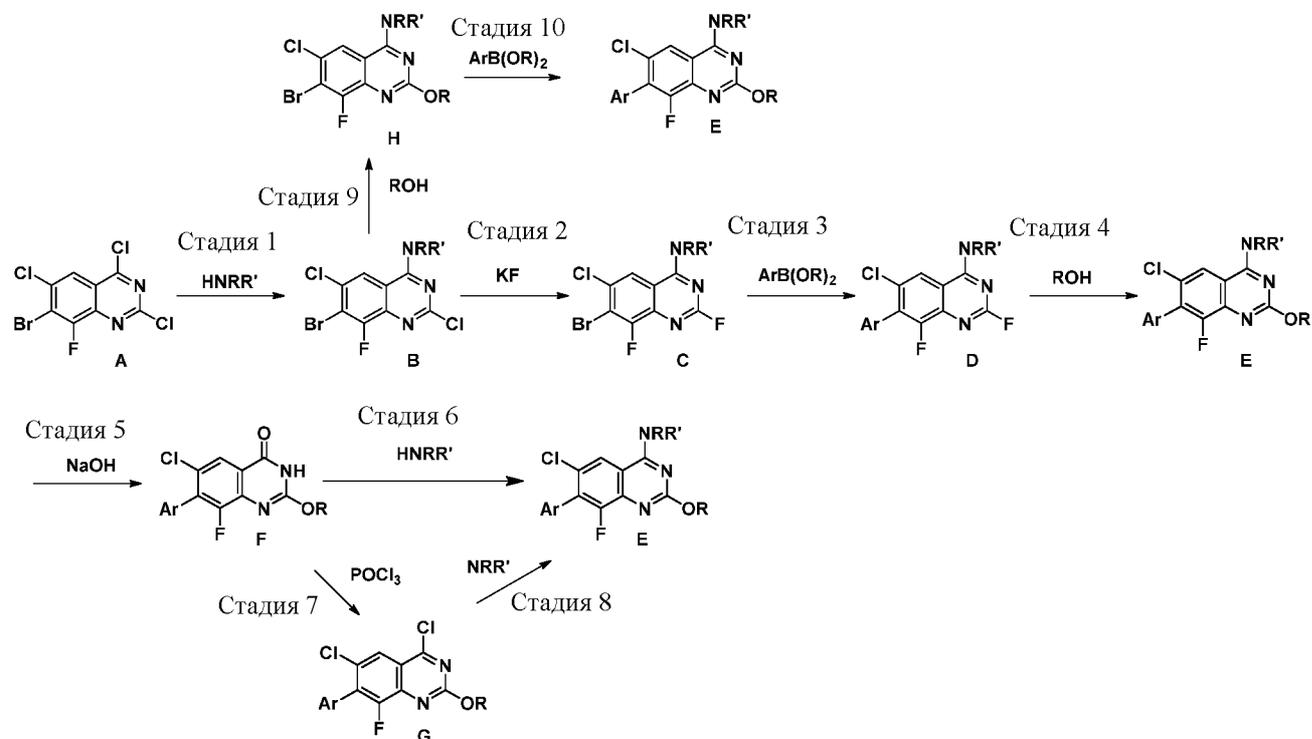
антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. В некоторых аспектах химиотерапевтический агент представляет собой иммуноонкологический (ИО) агент, который может усиливать, стимулировать или повышающе регулировать иммунную систему.

[0264] Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять в комбинации с раскрытыми в настоящем документе агентами или другими подходящими агентами, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Следовательно, в некоторых аспектах одно или несколько соединений по изобретению будут вводиться совместно с другими агентами, как описано выше. В случае применения в комбинированной терапии, соединения, описанные в настоящем документе, вводят со вторым агентом одновременно или отдельно. Такое введение в комбинации может включать одновременное введение двух агентов в одной и той же дозированной форме, одновременное введение в отдельных дозированных формах и раздельное введение. То есть соединение, описанное в настоящем документе, и любой из агентов, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же дозированной форме и вводиться одновременно. Альтернативно, соединение по изобретению и любой из агентов, описанных выше, можно вводить одновременно, причем оба агента присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте соединения по настоящему изобретению можно вводить сразу после любого из агентов, описанных выше, или наоборот. В некоторых аспектах отдельного протокола введения соединения по изобретению и любой из агентов, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

[0265] Соединения могут быть получены с помощью способов, известных в данной области, включая те, которые описаны ниже, и включая вариации, доступные специалистам в данной области. Некоторые реагенты и промежуточные соединения известны в данной области. Другие реагенты и промежуточные соединения можно получить с помощью способов, известных в данной области, с использованием легкодоступных материалов. Любые переменные (например, пронумерованные заместители «R»), используемые для описания синтеза соединений, предназначены только для иллюстрации того, как получить соединения, и их не следует путать с переменными, используемыми в формуле изобретения или в других разделах описания. Следующие способы предназначены для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Общие схемы

[0266] Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены, как показано ниже и как описано в способах 1-4.



[0267] Способ 1: На стадии 1 известное соединение А (CAS 1698028-11-3) вступает в реакцию с амином в подходящем растворителе, таком как ТНФ, с основанием, таким как диизопропилэтиламин, с получением соединения В. На стадии 2 обработка соединения В фторидом калия в растворителе, таком как диметилацетамид, дает соединение С. На стадии 3 соединение С соединяется с арилбороновой кислотой или сложным эфиром в условиях реакции Сузуки с получением соединения D. На стадии 4 соединение D обрабатывают ROH в присутствии основания в растворителе, таком как ТНФ, с получением соединения E.

[0268] Способ 2: Аминогруппа соединения E может быть заменена на другую аминогруппу с помощью следующей последовательности. На стадии 5 гидролиз основания дает соединение F. На стадии 6 введение аминного заместителя осуществляется с использованием связующего агента, такого как BOP, в присутствии основания в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения E.

[0269] Способ 3: На стадии 7 обработка соединения H POCl₃ в присутствии основания дает соединение G. Обработка соединения G подходящим амином в присутствии основания в растворителе, таком как диметилацетамид, дает соединение E.

[0270] Способ 4: На стадии 9 обработка соединения В спиртом формулы R-OH в присутствии основания дает соединение Н. На стадии 10 соединение Н связывается с арилбороновой кислотой или сложным эфиром в условиях реакции Сузуки с получением соединения Е. Защитные группы, такие как Вос, РМВ, МОМ и т.д., могут быть введены и удалены по требованию специалиста в данной области и описаны в примерах. Функционализация и разработка арильных, NRR' и OR-групп для получения соединений общей структуры Е описаны в примерах.

ПРИМЕРЫ

[0271] Изобретение дополнительно определяется в следующих примерах. Следует понимать, что примеры даны только в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области может установить существенные характеристики изобретения и, не отступая от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным применениям и условиям. В результате изобретение не ограничивается иллюстративными примерами, изложенными ниже, а скорее определяется прилагаемой формулой изобретения.

Сокращения

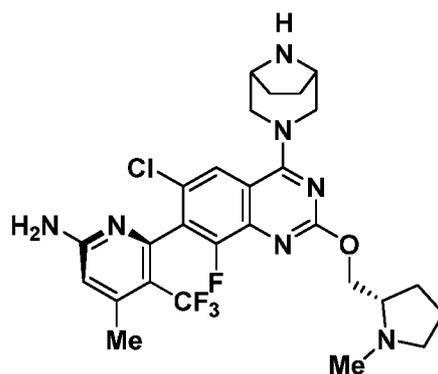
[0272] Следующие сокращения используются в разделе примеров ниже и в других местах настоящего документа:

| <i>Сокращение</i> | <i>Полное название</i> |
|---------------------------|---|
| Ac | ацетил |
| ACN | ацетонитрил |
| водн. | водный |
| DCM | дихлорметан |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| DMOCP | 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид |
| EtOAc | этилацетат |
| Et ₃ N или TEA | триэтиламин |
| EtOH | этанол |
| HPLC | Высокоэффективная жидкостная хроматография |

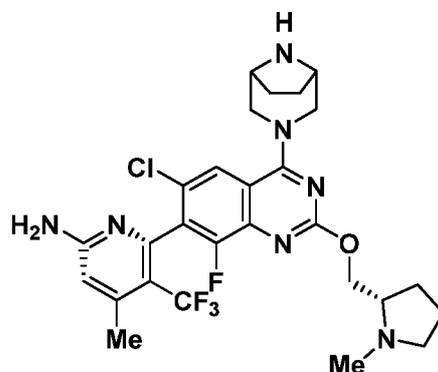
| <i>Сокращение</i> | <i>Полное название</i> |
|-----------------------|--------------------------|
| iPr | изопропил |
| MeOH | метанол |
| RT, R.T. | Комнатная температура |
| sat., satd. или sat'd | насыщенный |
| TBAF | Тетрабутиламмония фторид |
| TBS | t-бутилдиметилсилил |
| TFA | Трифторуксусная кислота |
| t _R | Время удерживания |

Примеры 1-1 и 1-2

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

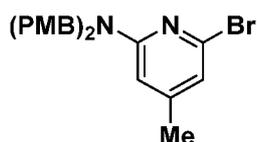


1-1 (Изомер 1)



1-2 (Изомер 2)

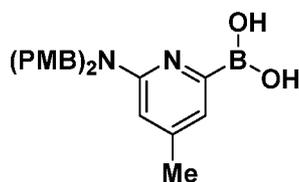
Получение промежуточного соединения 1А: 6-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амин



1A

[0273] К раствору 6-бром-4-метилпиридин-2-амина (1 г, 5,35 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C добавляли NaH (0,64 г, 16 ммоль, 60%). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,1 г, 13,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Завершение реакции наблюдали при помощи TLC (на силикагеле, петролейный эфир: этилацетат = 5:1). Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3), промывали рассолом (50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = 5:1) с получением 6-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амина (2 г, 4,68 ммоль, выход 87,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 8.8 Гц, 4H), 6.88 - 6.84 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.64 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).

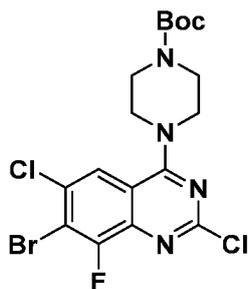
Получение промежуточного соединения 1B: (6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)бороновая кислота



1B

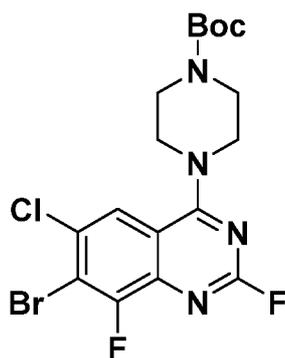
[0274] К раствору 6-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амина (1000 мг, 2,34 ммоль), бис(пинаколато)дибора (832,5 мг, 3,28 ммоль), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (171 мг, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли KOAc (459,32 мг, 4,68 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат, содержащий неочищенный продукт (6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)бороновую кислоту (918 мг, 2,34 ммоль, неочищенная) в 1,4-диоксане (20 мл), использовали на следующей стадии без очистки. MS (ESI) *m/z* 393.3 [M+1]⁺.

Получение промежуточного продукта 1C: *трет*-бутил-4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0275] К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (1 г, 3,03 ммоль) и DIPEA (1,32 мл, 7,57 ммоль) в THF (15 мл) добавляли *tert*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,56 г, 3,03 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (30 мл×2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 4:1) с получением *tert*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,33 г, 2,77 ммоль, выход 91,5%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 481.0 [M+3]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.77 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

Получение промежуточного соединения 1D: *tert*-бутил 4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

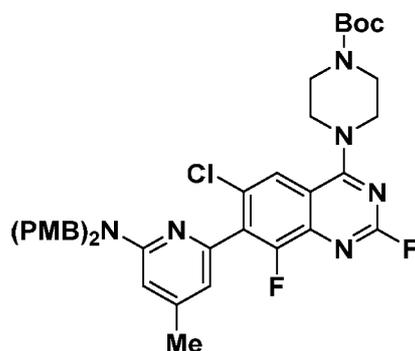


1D

[0276] Раствор *tert*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1000 мг, 2,08 ммоль) и фторида калия (2420 мг, 41,65 ммоль) в DMA (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл×3) и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь

фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 20:1 до 3:1) с получением *трет*-бутил 4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (730 мг, 1,57 ммоль, выход 75,6%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 463.1 [M+1]⁺.

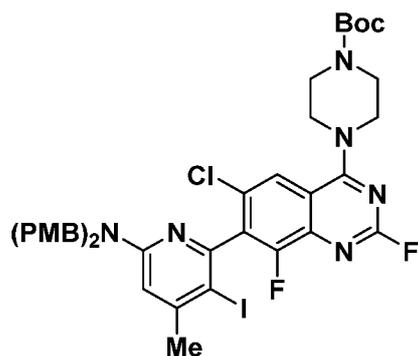
Получение промежуточного соединения 1E: *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



1E

[0277] Раствор *трет*-бутил 4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,29 ммоль), (6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)бороновой кислоты (756 мг, 1,93 ммоль), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (104 мг, 0,14 ммоль) и фосфата калия (548 мг, 2,59 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением *трет*-бутил 4-(7-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 0,82 ммоль, выход 63,4%) в виде желтого масла. MS (ESI) m/z 731.4 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.18 (d, J = 8.8 Гц, 4 H), 6.85 (d, J = 8.8 Гц, 4H), 6.59 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.69 (s, 4H), 3.98 – 3.87 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

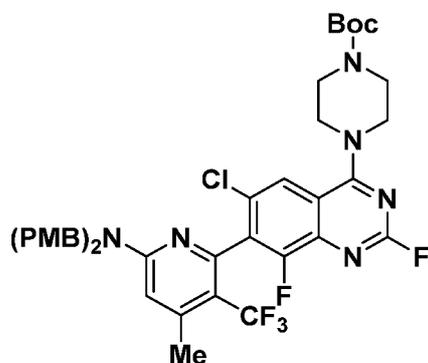
Получение промежуточного соединения 1F: *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



1F

[0278] Раствор *tert*-бутил 4-(7-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,09 ммоль), TosOH (5 мг, 0,05 ммоль) и NIS (1200 мг, 5,33 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и EtOAc (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением *tert*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,467 ммоль, выход 42,7%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 857.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Гц, 4H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Гц, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

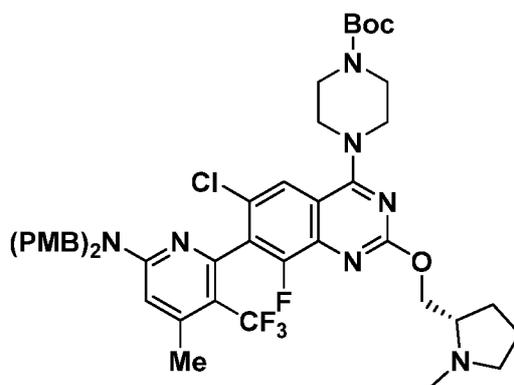
Получение промежуточного соединения 1G: *tert*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



1G

[0279] Смесь *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,4700 ммоль), метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетата (1345 мг, 7 ммоль) и CuI (267 мг, 1,4 ммоль) в DMA (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и к смеси добавляли дополнительное количество CuI (267 мг, 1,4 ммоль) и метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетата (1345 мг, 7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C еще 12 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали рассолом (30 мл×3), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (270 мг, 0,34 ммоль, выход 72,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 799.0 [M+1]⁺.

Получение промежуточного соединения 1H: *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

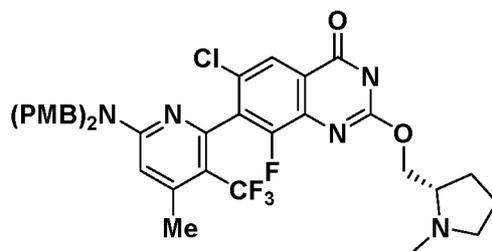


1H

[0280] К раствору (2*S*)-1-метилпирролидин-2-илметанола (97,6 мг, 0,85 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaNH (81 мг, 2,03 ммоль, 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (270 мг, 0,34 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и

экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, DCM: MeOH = 10:1) с получением *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,28 ммоль, выход 82,7%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 894.5 [M+1]⁺.

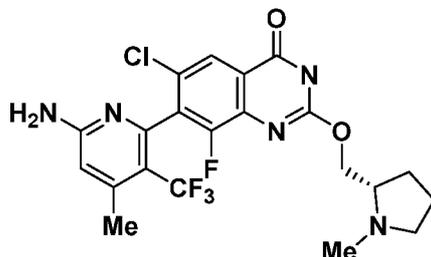
Получение промежуточного соединения II: 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3*H*)-он



II

[0281] Смесь *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,28 ммоль) и NaOH (224 мг, 5,59 ммоль) в этаноле (30 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 45°C в течение 3 дней. Смесь гасили 2N HCl до pH=6~7. Смесь концентрировали в вакууме для удаления EtOH. Остаток экстрагировали DCM (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3*H*)-она (200 мг, 0,28 ммоль, выход 98,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 726.3 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Гц, 4H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Гц, 4H), 6.41 (s, 1H), 4.98 - 4.65 (m, 4H), 4.59 - 4.49 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 8.0 Гц, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.37 - 1.19 (m, 2H).

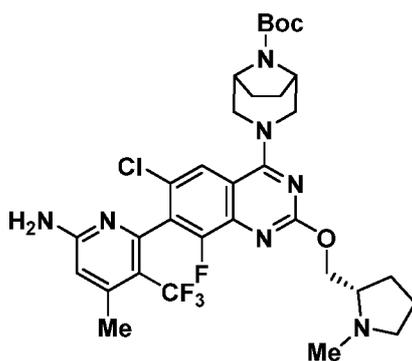
Получение промежуточного соединения 1J: 7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он



1J

[0282] Раствор 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она (300 мг, 0,4100 ммоль) в TFA (10 мл, 130 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она (247 мг, 0,41 ммоль, выход 99,7%) в виде коричневого масла. MS (ESI) m/z : 486.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 1K: *трет*-бутил 3-(7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



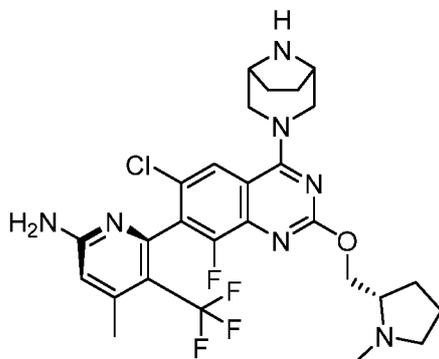
1K

[0283] К раствору 7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она (80 мг, 0,13 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (85 мг, 0,40 ммоль), DIPEA (51 мг, 0,39 ммоль) и BOP (192 мг, 0,43 ммоль) при 25°C.

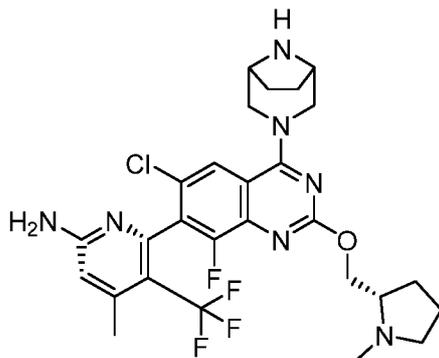
Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), затем экстрагировали DCM (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (прибор: ACSWH-GX-N; колонка: Phenomenex Synergi C18 150x25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,1% TFA) и В для ацетонитрила; градиент: В 38%-68% за 10 мин линейно; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: R.T.; длина волны: 220 нм и 254 нм) с получением желаемого трет-бутил 3-(7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (25 мг, 0,037 ммоль, выход 27,6%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии. MS (ESI) *m/z*: 680.2 [M+H]⁺.

Примеры 1-1 и 1-2

6-(6-хлор-4-{3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



1-1 (Изомер 1)



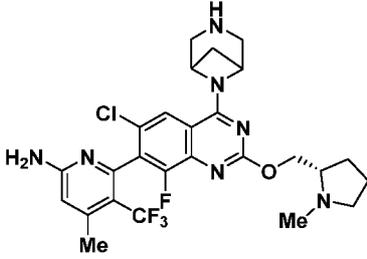
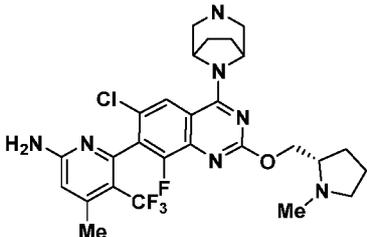
1-2 (Изомер 2)

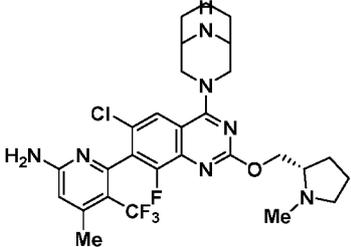
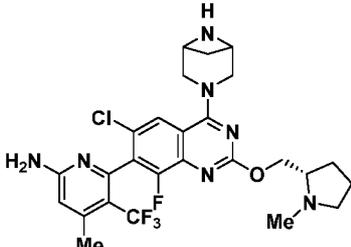
[0284] К раствору трет-бутил 3-(7-(6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,53 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат собирали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (FA в качестве добавки, прибор: GX-p; колонка: Phenomenex Synergi C18 150x25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 3%-33% за 10 мин линейно; скорость потока: 15 мл/мин; температура колонки: R.T.; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением желаемого продукта. Смесь атропомеров разделяли хиральной SFC (колонка: Cellucoat, 50×4,6 мм в.д., 3 мкм, подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для IPA (0,05% DEA); градиентное элюирование: 40% IPA (0,05% DEA) в CO₂, скорость потока: 3 мл/мин; детектор: PDA; температура колонки: 35°C; противодавление: 100 бар) с получением двух пиков продуктов. Продукт пика 1: 1-1 (4,88 мг, 0,0082 ммоль, выход 27,9%). MS (ESI) *m/z* 580.0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 7.89 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.77 (br dd, *J* = 13.6, 2.8 Гц, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 3H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Гц, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 7H). Продукт пика 2, 1-2 (3,79 мг, 0,0064 ммоль, выход 21,7%) в виде коричневого твердого вещества, MS (ESI) *m/z* 580.0 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-*d*₄) δ 7.85 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.62 - 4.36 (m, 4H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.28 - 3.21 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (br d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Гц, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 7H).

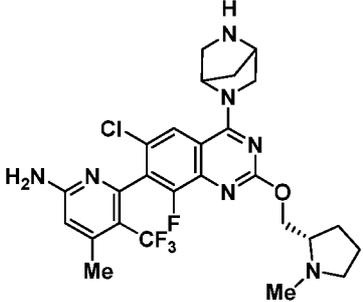
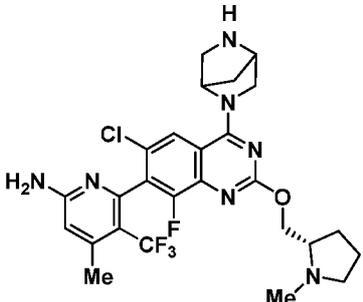
[0285] Соединения по примерам в таблице 1 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 1, из промежуточного соединения 1J и соответствующего амина.

Таблица 1

| Номер примера | Структура | Название | MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|-----------|----------|------------------------------------|--------------------|
|---------------|-----------|----------|------------------------------------|--------------------|

| | | | |
|-----|---|--|--|
| 1-3 |  | <p>6-(6-хлор-4-{3,6-
дизабидикло[3.1.1]гептан-
6-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин-7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-
амин</p> | <p>566.0</p> <p>(400 МГц,
МЕТАНОЛ-
<i>d</i>₄) δ 7.84 (s,
1H), 6.66 (s,
1H), 5.20 (br
s, 2H), 4.87 -
4.81 (m,
1H), 4.66 (br
dd, <i>J</i> = 12.4,
6.4 Гц, 1H),
4.05 – 3.80
(m, 3H),
3.79 - 3.62
(m, 3H),
3.28 - 3.18
(m, 2H),
3.10 (s, 3H),
2.46 (br d, <i>J</i>
= 1.2 Гц,
4H), 2.20 (br
d, <i>J</i> = 2.4
Гц, 1H),
2.13 - 2.02
(m, 3H)</p> |
| 1-4 |  | <p>6-(6-хлор-4-{3,8-
дизабидикло[3.2.1]октан-
8-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин-7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-
амин</p> | <p>580.0</p> <p>(400 МГц,
МЕТАНОЛ-
<i>d</i>₄) δ 7.95 (s,
1H), 6.62 (s,
1H), 5.08 (br
s, 2H), 4.86 -
4.80 (m,
1H), 4.66 (br
dd, <i>J</i> = 12.0,
6.0 Гц, 1H),
3.87 - 3.46
(m, 4H),
3.30 - 3.15
(m, 3H),
3.05 (s, 3H),
2.45 (br d, <i>J</i>
= 1.2 Гц,
3H), 2.42 -
2.32 (m,
1H), 2.30 -
2.02 (m, 7H)</p> |

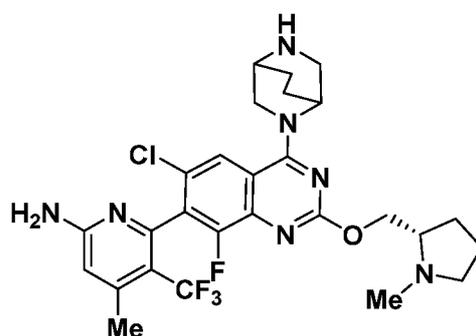
| | | | |
|-----|---|--|---|
| 1-5 |  | <p>6-(6-хлор-4-{3,9-
дизабикло[3.3.1]нонан-
3-ил}-8-фтор-2-{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин -7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-
амин</p> | <p>(400 МГц,
CD₃OD) δ
8.50 (s,
1.8H), 7.94
(d, J = 1.2
Гц, 1H),
6.62 (s, 1H),
4.84 - 4.59
(m, 5H),
3.99 - 3.85
(m, 2H),
3.78 - 3.56
(m, 4H),
3.16 - 3.07
(m, 1H),
2.98 (s, 3H),
2.45 (d, J =
1.6 Гц, 3H),
2.40 - 2.29
(m, 1H),
2.20 - 2.01
(m, 8H)</p> |
| 1-6 |  | <p>6-(6-хлор-4-{3,6-
дизабикло[3.1.1]гептан-
3-ил}-8-фтор-2-{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин -7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-
амин</p> | <p>(400 МГц,
CD₃OD) δ
8.49 (s, 1H),
8.36 (s, 1H),
6.62 (s, 1H),
4.83 - 4.76
(m, 1H),
4.68 - 4.57
(m, 3H),
4.51 - 4.43
(m, 2H),
4.35 - 4.28
(m, 2H),
3.74 - 3.57
(m, 2H),
3.16 - 3.06
(m, 1H),
3.03 - 2.92
(m, 4H),
2.45 (s, 3H),
2.40 - 2.29
(m, 1H),
2.18 - 1.97
(m, 3H),
1.88 (d, J =
10.0 Гц,
1H)</p> |

| | | | |
|-----------------------------|---|--|---|
| <p>1-7
Изомер
1</p> |  | <p>6-(6-хлор-4-{2,5-
диазабицикло[2.2.1]гептан-
2-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин-7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-
амин (изомер 1)</p> | <p>566.0</p> <p>(400 МГц,
МЕТАНОЛ-
d4) δ 8.01 (s,
1H), 6.61 (s,
1H), 5.36 (s,
1H), 4.76 (br
dd, J = 12.4,
3.2 Гц, 1H),
4.59 (dd, J =
12.4, 6.4 Гц,
1H), 4.45 -
4.27 (m,
2H), 4.02 (br
d, J = 10.63
Гц, 1H),
3.67 - 3.42
(m, 3H),
3.35 (br s,
1H), 3.04 (br
d, J = 10.8
Гц, 1H),
2.95 (s, 3H),
2.45 (d, J =
1.6 Гц, 3H),
2.37 - 2.23
(m, 2H),
2.15- 1.92
(m, 4H)</p> |
| <p>1-8
Изомер
2</p> |  | <p>6-(6-хлор-4-{2,5-
диазабицикло[2.2.1]гептан-
2-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин-7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-
амин (изомер 2)</p> | <p>566.0</p> <p>(400 МГц,
МЕТАНОЛ-
d4) δ 8.00 (s,
1H), 6.62 (s,
1H), 5.40 (s,
1H), 4.79 (br
dd, J = 12.4,
2.8 Гц, 1H),
4.63 (dd,
J=12.4, 6.4
Гц, 1H),
4.48 - 4.40
(m, 2H),
4.06 (br d, J
= 10.8 Гц,
1H), 3.78 -
3.67 (m,
1H), 3.65 -
3.54 (m,
2H),, 3.43
(br s, 1H),
3.18-3.07</p> |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | (m, 1H),
3.00 (s, 3H),
2.45 (d, J =
1.2 Гц, 3H),
2.39 - 2.29
(m, 2H),
2.17 - 2.01
(m, 4H). |
|--|--|--|---|

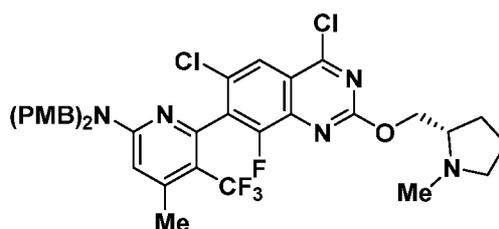
Пример 2-1

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил}-8-фтор-2-[[*(2S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



2A

Получение промежуточного соединения 2A: 6-(4,6-дихлор-8-фтор-2-[[*(S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)хиназолин-7-ил)-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

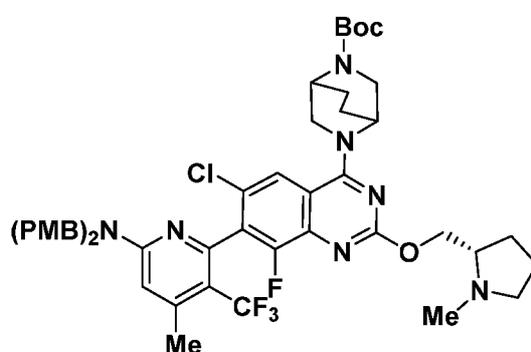


2A

[0286] К раствору 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-[[*(S)*]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)хиназолин-4(3*H*)-она (50 мг, 0,07 ммоль) в POCl₃ (1,5 мл, 16,09 ммоль) добавляли DIEA (0,01 мл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали этилацетатом (10 мл). Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным

раствором NaHCO₃ (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 6-(4,6-дихлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (50 мг, 0,067 ммоль, выход 97,5%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 744.0 [M+H]⁺.

Получение промежуточного продукта 2В: трет-бутил-5-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат

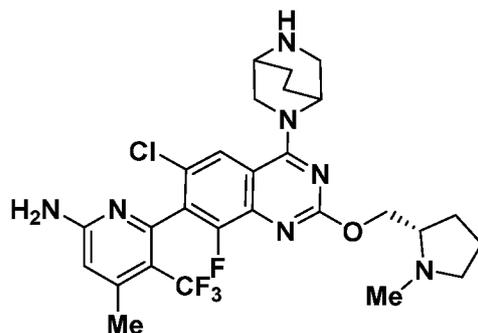


2В

[0287] К раствору 6-(4,6-дихлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)-пиридин-2-амин (40 мг, 0,05 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли DIEA (0,02 мл, 0,2700 ммоль) и *tert*-бутил 2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (31,7 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (силикагельная пластинка, дихлорметан:метанол = 10:1) с получением продукта (40 мг, 0,044 ммоль, выход 80,9%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) *m/z*: 920.3 [M+H]⁺.

Примеры 2-1

6-(4,6-дихлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



[0288] Раствор *трет*-бутил 5-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (40 мг, 0,040 ммоль) в TFA (4 мл, 52,24 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Затем смесь концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали препаративной HPLC (муравьиная кислота в качестве добавки, прибор: ACSWH-GX-Q; колонка: Shim-pack C18 150x25, 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 2%-35% за 11 минут линейно; скорость потока: 25 мл/м; температура колонки: R.T.; длина волны: 220-254 нм) с получением желаемого продукта (11,1 мг, 0,019 ммоль, выход 44,2%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 580.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.53 (s, 0.4H), 8.05 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.68 - 4.49 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 11.6 Гц, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.62 - 3.33 (m, 4H), 2.86 - 2.70 (m, 4H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Гц, 3H), 2.40 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 1.79 (m, 7H).

[0289] Соединения по примерам в таблице 2 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 2, из промежуточного соединения 2А и соответствующего амина.

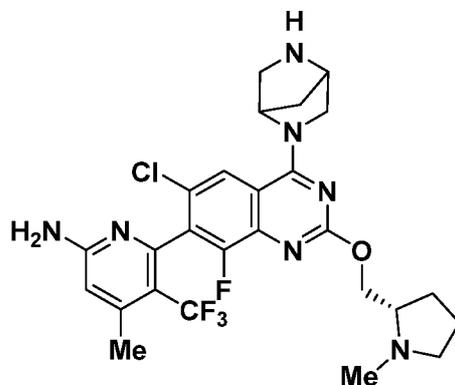
Таблица 2

| Номер примера | Структура | Название | <i>m/z</i> : [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|-----------|----------|---------------------------------|--------------------|
|---------------|-----------|----------|---------------------------------|--------------------|

| Номер примера | Структура | Название | m/z :
[M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|-----------|---|-------------------------------|---|
| 2-2 | | 6-(6-хлор-4-{3,9-
диазабицикло[3.3.1]
нонан-9-ил}-8-фтор-
2-{[(2S)-1-
метилпирролидин-
2-ил]метокси}-
хиназолин-7-ил)-4-
метил-5-
(трифторметил)-
пиридин-2-амин | 594.0 | (400 МГц,
МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄)
δ7.78 (s, 1H), 6.65
(br d, <i>J</i> = 7.2 Гц,
1H), 4.89 - 4.84 (m,
3H), 4.67 (br dd, <i>J</i> =
13.2, 7.2 Гц, 1H),
3.90 (br d, <i>J</i> = 6.00
Гц, 1H), 3.79 - 3.63
(m, 3H), 3.60 - 3.52
(m, 2H), 3.28 - 3.21
(m, 1H), 3.10 (s,
3H), 2.46 (br s, 3H),
2.43 - 2.29 (m, 3H),
2.28 - 2.16 (m, 2H),
2.14 - 2.01 (m, 4H),
2.00 - 1.90 (m, 1H) |

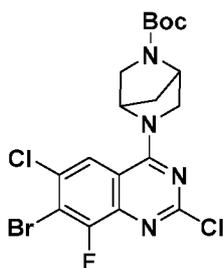
Пример 3-1

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



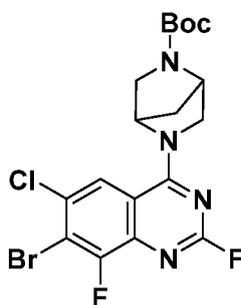
3-1

Получение промежуточного соединения 3А: трет-бутил-5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



[0290] К смеси 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (2, г, 6,05 ммоль) и трет-бутил 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,2 г, 6,05 ммоль) в THF (100 мл) добавляли триэтиламин (1,84 г, 18,16 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (200 мл). Смесь разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растирали в смеси петролейный эфир/этилацетат (50 мл/5 мл), затем фильтровали и фильтрат сушили при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.89-7.85 (m, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 9H).

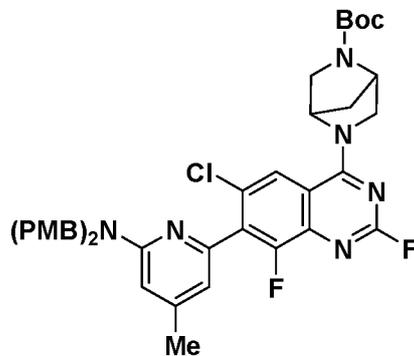
Получение промежуточного соединения 3В: трет-бутил 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



3В

[0291] Смесь трет-бутил 5-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,8 г, 3,66 ммоль) и KF (4,25 г, 73,15 ммоль) в DMA (20 мл) перемешивали при 140°C в течение 12 ч. Смесь добавляли к воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 7/1 до 4/1). трет-Бутил 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (1,4 г, 2,943 ммоль, 80,5 % выхода) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 476.9 [M+1]⁺.

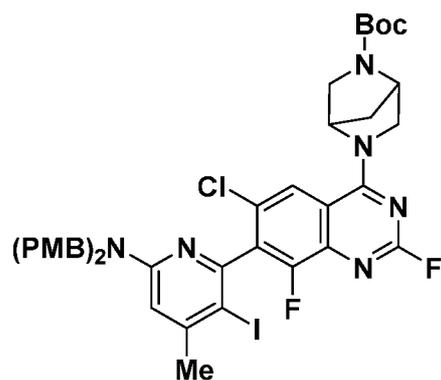
Получение промежуточного соединения 3C: трет-бутил 5-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



3C

[0292] К смеси N,N-бис[(4-метоксифенил)метил]-4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (2,09 г, 4,41 ммоль), трет-бутил 5-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,4 г, 2,94 ммоль), K_3PO_4 (1,25 г, 5,89 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (240 мг, 0,29 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1). трет-Бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-2-пиридил]-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (500 мг, 0,6727 ммоль, выход 22,9%) получали в виде твердого вещества желтого цвета. MS (ESI) m/z 743.5 $[M+1]^+$.

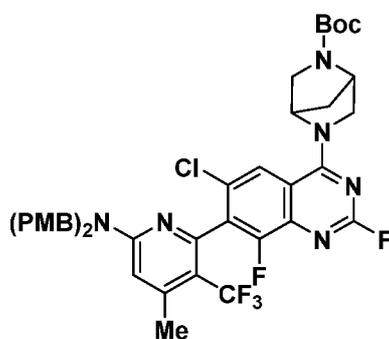
Получение промежуточного соединения 3D: трет-бутил 5-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



3D

[0293] К раствору трет-бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-2-пиридил]-6-хлор-2,8-дифтор-хиназолин-4-ил]-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (500 мг, 0,6700 ммоль) в DMA (6 мл) добавляли N-йодсукцинимид (151,35 мг, 0,6700 ммоль). Затем добавляли TsOH (10 мг, 0,01 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 3/1). трет-Бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-3-йод-4-метил-2-пиридил]-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил]-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (410 мг, 0,4717 ммоль, выход 70,1%) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 869.4 [M+1]⁺.

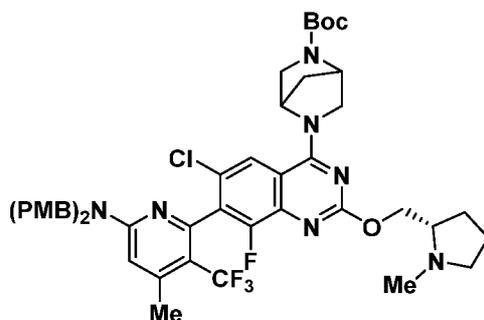
Получение промежуточного соединения 3E: трет-бутил 5-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



3E

[0294] К смеси трет-бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-3-йод-4-метил-2-пиридил]-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (400 мг, 0,4600 ммоль) и CuI (262 мг, 1,38 ммоль) в DMA (6 мл) добавляли метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонилацетат (1326,21 мг, 6,9 ммоль), и смесь перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 3/1). трет-Бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-3-(трифторметил)-2-пиридил]-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (240 мг, 0,2958 ммоль, выход 64,3%) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 811.5 [M+1]⁺.

Получение промежуточного соединения 3F: трет-бутил 5-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат



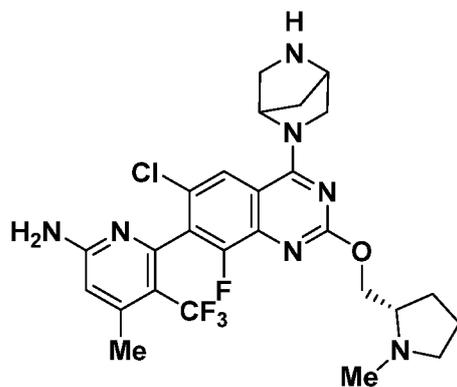
3F

[0295] К раствору (2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метанола (102,22 мг, 0,8900 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaNH (59,17 мг, 1,48 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем добавляли трет-бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-3-(трифторметил)-2-пиридил]-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (240 мг, 0,30 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь добавляли к холодному насыщенному NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3).

Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH=10/1). трет-Бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-3-(трифторметил)-2-пиридил]-6-хлор-8-фтор-2-[[гас-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]хиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]-гептан-2-карбоксилат (160 мг, 0,1765 ммоль, выход 59,7%) получали в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 906.9 [M+1]⁺.

Пример 3-1

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



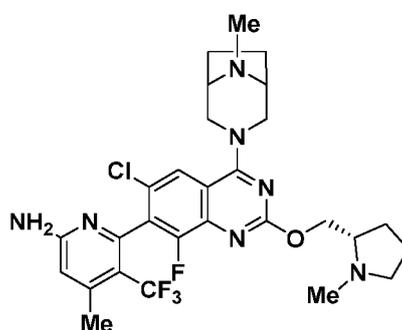
3-1

[0296] Раствор трет-бутил 5-[7-[6-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-метил-3-(трифторметил)-2-пиридил]-6-хлор-8-фтор-2-[[гас-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]хиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (140, мг 0,1500 ммоль) в TFA (5 мл, 65,3 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали препаративной HPLC (муравьиная кислота в качестве добавки, прибор: ACS-WH-GX-F; колонка: Phenomenex luna C18 150x25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,225 %FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 10%-35% за 10 минут линейно; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: R.T.; длина волны: 220-254 нм) с получением желаемого продукта. 6-[6-хлор-4-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-8-фтор-2-[[гас-(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]хиназолин-7-ил]-4-метил-5-(трифторметил)-пиридин-2-амин (2,26 мг, 0,0039 ммоль, выход 2,5%) получали в виде грязно-белого твердого вещества (14,86 мг, 0,0256 ммоль). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.00 (d, J =

1.6 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.21-1.98 (m, 4H). MS (ESI) m/z 566.3 $[M+1]^+$.

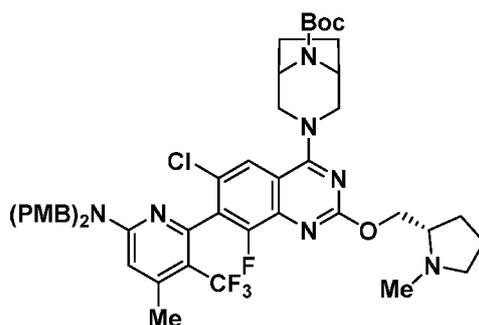
Пример 4-1

6-(6-хлор-8-фтор-4-{8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



4-1

Получение промежуточного соединения 4A: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

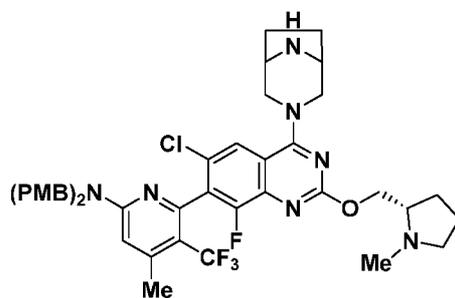


4A

[0297] Раствор 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-она (60, мг, 0,080 ммоль), трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (51,4 мг, 0,2400 ммоль), BOP (108 мг, 0,2400 ммоль) и DIEA (0,04 мл, 0,5000 ммоль) в DCM

(2 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (TFA в качестве добавки, прибор: ACSWH-GX-N; колонка: Phenomenex Synergi C18 150x25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,1% TFA) и В для ацетонитрила; градиент: В 55%-85% за 10 минут линейно; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: R.T.; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением продукта *трет*-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (50 мг, 0,054 ммоль, выход 65,7%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 920.2 [M+H]⁺.

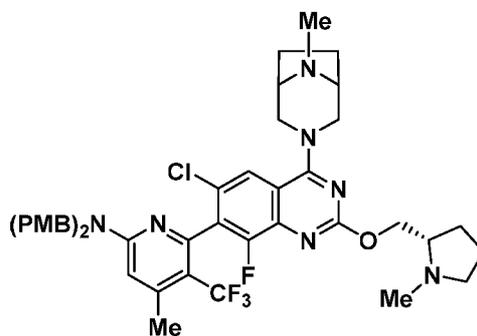
Получение промежуточного соединения 4В: 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



4В

[0298] К раствору *трет*-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (45 мг, 0,05 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли HCl/EtOAc (2 мл, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (41 мг, 0,048 ммоль, выход 97,9%, соль HCl) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 820.0 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 4C: 6-(6-хлор-8-фтор-4-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

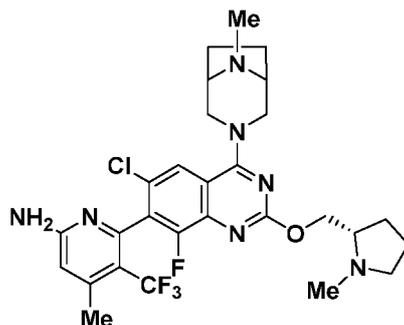


4C

[0299] К раствору 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (41 мг, 0,05 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли Et₃N (0,01 мл, 0,10 ммоль). Затем добавляли AcOH (0,01 мл, 0,1000 ммоль), HCHO (0,03 мл, 0,1500 ммоль) и NaBH₃CN (9,0 мг, 0,1400 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 6-(6-хлор-8-фтор-4-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,048 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 834.3 [M+H]⁺.

Пример 4-1

6-(6-хлор-8-фтор-4-{8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-{{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

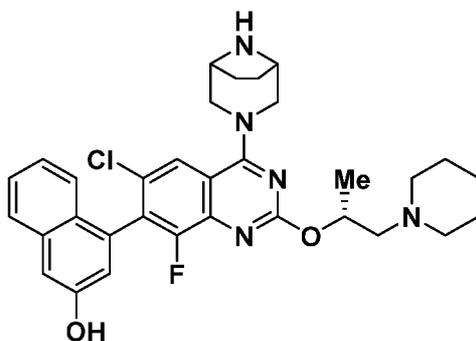


4-1

[0300] Раствор 6-(6-хлор-8-фтор-4-(8-метил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (40 мг, 0,05 ммоль) в TFA (4 мл, 52,24 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (муравьиная кислота в качестве добавки, прибор: GX-p; колонка: Phenomenex luna C18 150*25 мм*10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 3%-33% за 10 минут линейно; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: R.T.; длина волны: 220-254 нм), с получением 6-(6-хлор-8-фтор-4-(8-метил-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (12,28 мг, 0,021 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 594.2 [M+H]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.70 - 4.51 (m, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.76 (br s, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 1.2 Гц, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H).

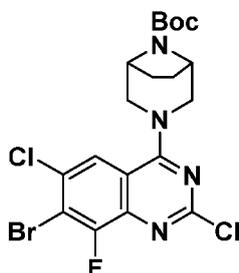
Пример 5-1

4-(6-хлор-4-{3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил}окси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



5-1

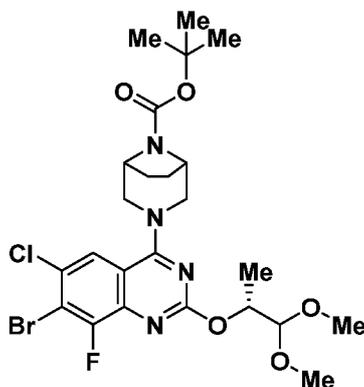
Получение промежуточного соединения 5A: трет-бутил-3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



5A

[0301] К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (3,5 г, 10,6 ммоль) и *tert*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (2240 мг, 10,55 ммоль) в THF (50 мл) добавляли DIEA (2,48 мл, 26,5 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что реакция завершилась и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и водой (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт *tert*-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (5,3 г, 10,5 ммоль, выход 98,8%) использовали на следующей стадии без очистки. MS (ESI) *m/z*: 506.9 [M+3]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 4.40 (s, 4H), 3.78 - 3.51 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).

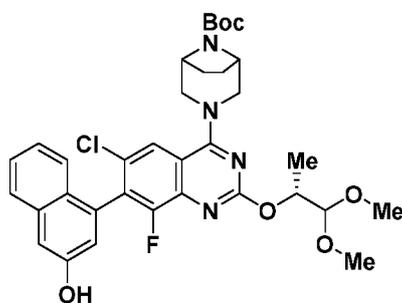
Получение промежуточного соединения 5B: *tert*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2-(((*R*)-1,1-диметоксипропан-2-ил)окси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



5B

[0302] К раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1000 мг, 1,98 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляли карбонат цезия (1280 мг, 3,93 ммоль), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (40 мг, 0,36 ммоль) и (*R*)-1,1-диметоксипропан-2-ол (400 мг, 3,33 ммоль) при 20°C. Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. TLC (петролейный эфир: этилацетат = 4:1) показала, что наблюдалось одно большое новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: EtOAc = от 20:1 до 4:1, R_f = 0,3) с получением *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2-(((*R*)-1,1-диметоксипропан-2-ил)окси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1000 мг, 1,70 ммоль, выход 85,8%) в виде желтого масла. MS (ESI) *m/z*: 591.0 [M+3]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 5.48 - 5.37 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Гц, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.0 Гц, 4H), 3.64 - 3.52 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 6H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H).

Получение промежуточного соединения 5C: (2*R*)-2-((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)пропаналь

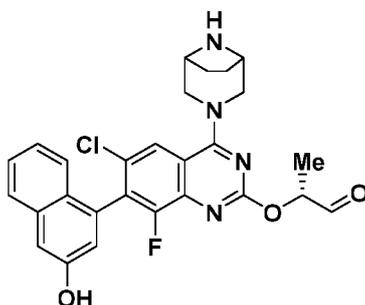


5C

[0303] К раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2-(((*R*)-1,1-диметоксипропан-2-ил)окси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (950 мг, 1,61 ммоль) и (3-гидроксинафталин-1-ил)бороновой кислоты (285 мг, 1,52 ммоль) в THF (20 мл) и воде (2 мл) добавляли фосфат калия (703 мг, 3,31 ммоль) и Xphos-Pd-G3 (133 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 2:1) с получением (2*R*)-2-((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-

2-ил)окси)пропаналя (0,8 г, 1,22 ммоль, выход 76,0%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 653.1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Гц, 1H), 5.36 - 5.23 (m, 1H), 4.48 - 4.23 (m, 5H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 6H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.36 - 1.30 (m, 3H)

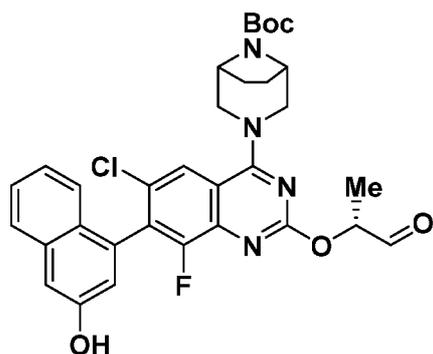
Получение промежуточного соединения 5D: *трет*-бутил 3-(6-хлор-2-(((*R*)-1,1-диметоксипропан-2-ил)окси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил))хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



5D

[0304] К раствору *трет*-бутил 3-(6-хлор-2-(((*R*)-1,1-диметоксипропан-2-ил)окси)-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (750 мг, 1,15 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl (1,05 мл, 12,63 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала желаемый продукт. Остаток концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (*2R*)-2-((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-хиназолин-2-ил)окси)пропаналя (624 мг, 1,15 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества использовали на следующей стадии без очистки. MS (ESI) m/z : 507.2 $[M+H]^+$.

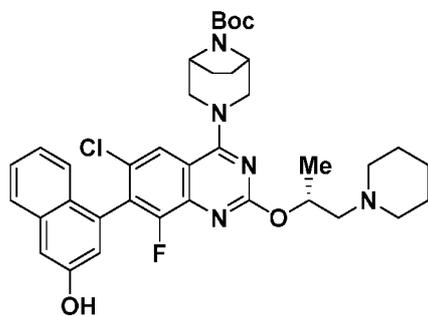
Получение промежуточного соединения 5E: *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



5E

[0305] К раствору (2*R*)-2-((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)пропаналя (624 мг, 1,15 ммоль) в THF (30 мл) и воде (10 мл) добавляли NaHCO₃ (0,81 мл, 5,94 ммоль) и (Boc)₂O (0,42 мл, 1,83 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. LCMS показала, что реакция завершилась и желаемый MS был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 5:1 до 1:1) с получением *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (470 мг, 0,7742 ммоль, выход 67,3%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z*: 607.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 5F: *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-оксопропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



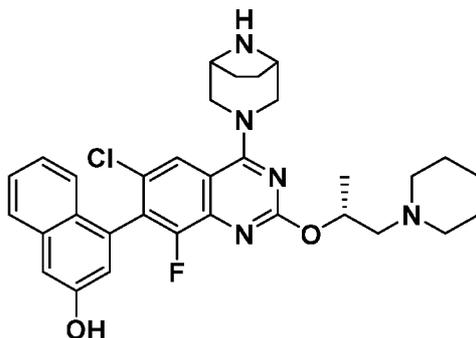
5F

[0306] В смесь *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-оксопропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 0,13 ммоль), пиперидина (32 мг, 0,38 ммоль) и AcOH (0,01 мл, 0,09 ммоль) в

метаноле (2 мл) добавляли NaBH_3CN (32 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. LCMS показала, что реакция завершилась и желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/2) с получением *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (80 мг, 0,118 ммоль, выход 89,8%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 676.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5-1

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{{(2*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил}окси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



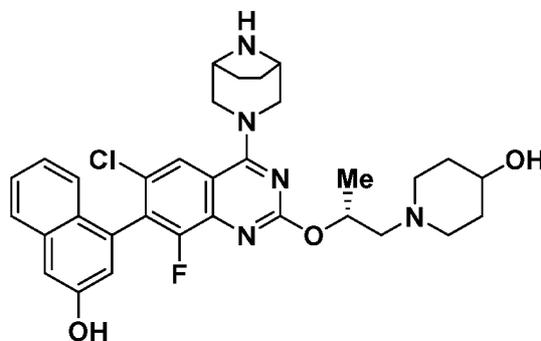
5-1

[0307] К раствору *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (60 мг, 0,09 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,53 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. LCMS показала, что желаемый продукт был обнаружен. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC (муравьиная кислота в качестве добавки, прибор: GX-с; колонка: Phenomenex luna C18 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: А для H_2O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 3%-33% за 10 минут линейно; скорость потока: 25 мл/м; температура колонки: R.T.; длина волны: 220 нм - 254 нм) с получением желаемого продукта 4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (32,9 мг, 0,0571

ммоль, выход 64,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 576.3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.2$ Гц, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.74 - 5.62 (m, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.77 (dd, $J=13.2, 10.0$ Гц, 2 H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 4H), 2.00 (s, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 5.6$ Гц, 3H).

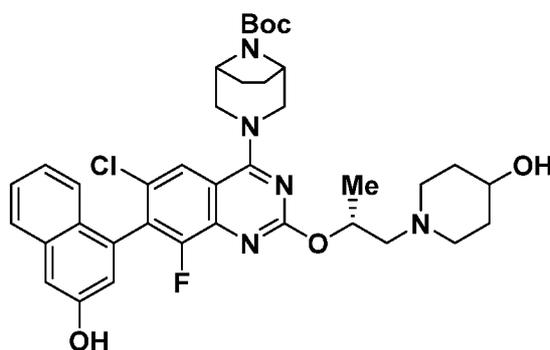
Пример 5-2

1-[(2R)-2-[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]пропил]пиперидин-4-ол



5-2

Получение промежуточного соединения 5G: *tert*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



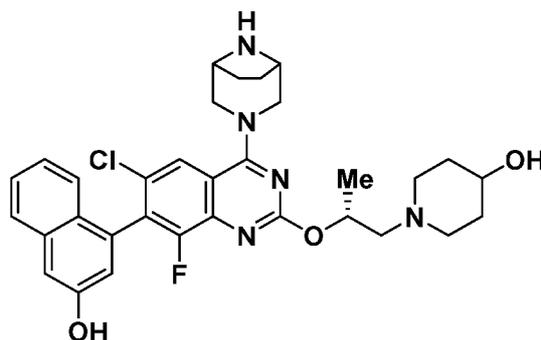
5G

[0308] К смеси *tert*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-оксипропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,1600 ммоль), пиперидин-4-ола (47,0 мг, 0,4600 ммоль) и $AcOH$ (0, мл, 0,0800

ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли NaBH_3CN (40 мг, 0,6400 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. LCMS показала, что реакция завершилась и был обнаружен один пик с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (15 мл * 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной TLC (силикагельная пластинка, дихлорметан:метанол = 10:1) с получением желаемого продукта *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)-хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70 мг, 0,10 ммоль, выход 61,4%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 692.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 5-2

1-[(2*R*)-2-[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]пропил]пиперидин-4-ол



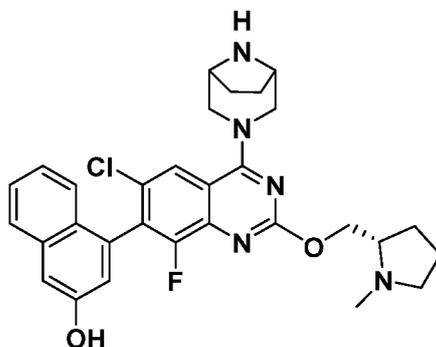
5-2

[0309] К раствору *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (70, мг, 0,10 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл, 13,06 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. LCMS показала, что реагент 1 полностью израсходовался и был обнаружен один основной пик с желаемой MS. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (муравьиная кислота в качестве добавки, прибор: GX-с; колонка: Phenomenex luna C18 150x25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: А для H_2O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 3%-33% за 10 минут линейно; скорость потока: 25 мл/м; температура колонки: R.T.; длина волны: 220 нм - 254 нм) с получением желаемого продукта 1-((2*R*)-2-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-

хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)пропил)пиперидин-4-ола (24,99 мг, 0,041 ммоль, выход 41,0%, соль 1,1 FA) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 592.2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 5.78 - 5.62 (m, 1H), 4.64 (t, $J = 11.2$ Гц, 2H), 4.11 (br s, 2H), 3.84 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Гц, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 12.8$ Гц, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.09 (br s, 4H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.0$ Гц, 3H).

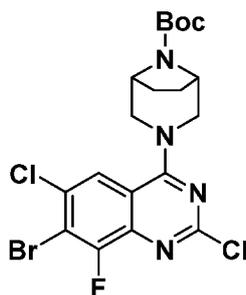
Примеры 6-1

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



6-1

Получение промежуточного соединения 6A: трет-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

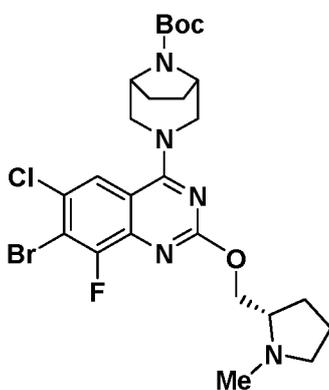


6A

[0310] К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (300 мг, 3,03 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли DIPEA (0,476 мл, 2,72 ммоль) и трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (193 мг, 0,908 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой

(30 мл×2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (колонка 12 г ISCO, MeOH/DCM, 0-5%, 20 мин) с получением *трет*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (415 мг, 0,82 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 507.0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 4.38 (br d, $J=10.6$ Гц, 2H), 4.25 (br s, 2H), 3.66 (m, 2H) 1.79 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 s, 9H).

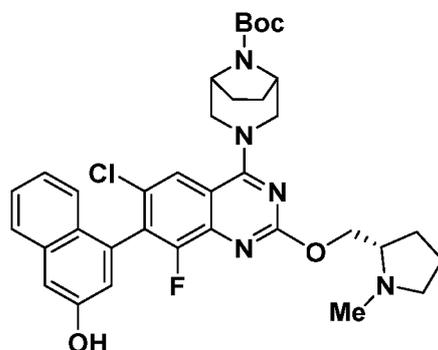
Получение промежуточного соединения 6B: *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



6B

[0311] К раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (415 мг, 0,820 ммоль) в DMSO (6 мл) добавляли фторид цезия (187 мг, 1,230 ммоль) и (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (236 мг, 2,050 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 2 часов. Остаток разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (30 мл × 2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (колонка ISCO 12 г, MeOH/DCM, 0-15%, 30 мин) с получением *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (108 мг, 0,185 ммоль, выход 22,5%) в качестве желтого масла. MS (ESI) m/z 586.1 $[M+1]^+$.

Получение промежуточного соединения 6C: трет-бутил 3-[6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

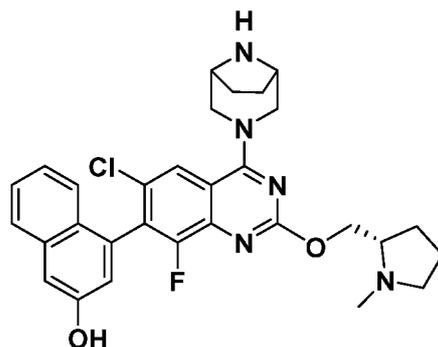


6C

[0312] Суспензию трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (108 мг, 0,185 ммоль) и Na₂CO₃ в 1,4-диоксане (2954 мкл) и воде (739 мкл) дегазировали и Pd(Ph₃)₄ (42,7 мг, 0,037 ммоль) добавляли одной порцией. Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при 95°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и DCM (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил 3-[6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-3-гидроксинафталин-3-[6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, MS (ESI) *m/z* 857.2 [M+1]⁺, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Примеры 6-1

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



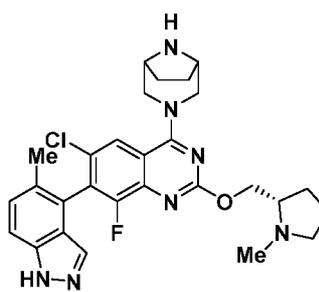
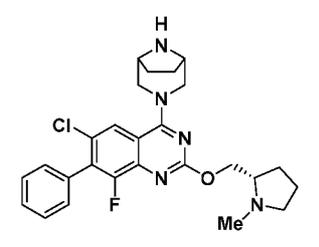
6-1

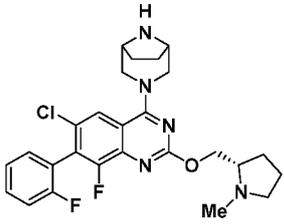
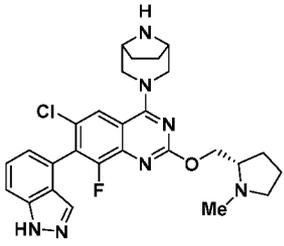
[0313] К раствору неочищенного трет-бутил 3-[6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в DCM (4 мл) добавляли TFA (0,8 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: удержание 0 минут при 5% В, 5-45% В в течение 20 минут, затем удержание 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного испарения. Материал дополнительно очищали препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: удерживание в течение 0 минут при 4% В, 4-44% В в течение 20 минут, затем удерживание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного испарения с получением желаемого продукта (22,3 мг, 0,039 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 547.93 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.82 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.46 (br t, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 4.63 (br d, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.21 (br s, 2H), 3.83 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.28 (s, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.97 (m, 5H).

[0314] Соединения по примерам в таблице 3 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 6-1, с использованием подходящего амина и/или подходящего сложного эфира бороновой кислоты/бороновой кислоты.

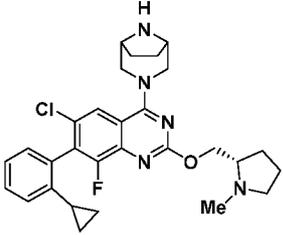
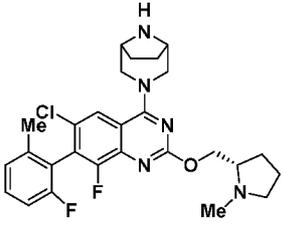
Таблица 3

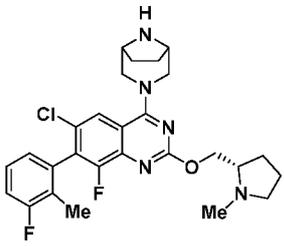
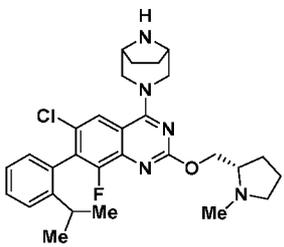
| Номер примера | Структура | Название | MS m/z : [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|-----------|---|-------------------------------|--|
| 6-2 | | 4-{6-хлор-4-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]-гептан-2-ил]-8-фтор-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-хиназолин-7-ил}нафталин-2-ол | 534.4 | ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
δ 8.05 (s, 1H),
7.79 (br d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H),
7.28 (br d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H),
7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (d, $J=2.2$ Гц, 1H),
5.19 - 5.10 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H),
4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H),
3.16 - 2.99 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H),
2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H),
1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 3H) |
| 6-3 | | 4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]-гептан-3-ил}-8-фтор-2-[[[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол | 534.3 | ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆)
δ 8.42 (s, 1H),
7.80 (br d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.44 (br t, $J=6.9$ Гц, 1H),
7.29 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H),
7.20 - 7.14 (m, |

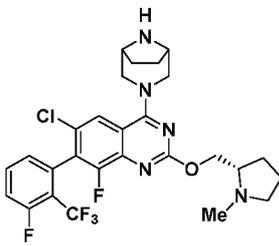
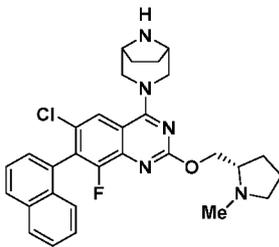
| | | | | |
|-----|---|--|-------|--|
| | | | | 1H), 7.06 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.39 (dt, $J=10.8$, 5.4 Гц, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 4H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.72-3.5 (m, 1H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.19 (q, $J=8.8$ Гц, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 5H) |
| 6-4 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-хиназолин | 536.2 | ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.58 - 3.33 (m, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (s, 3H), 2.04 - 1.76 (m, 5H), 1.76 - 1.50 (m, 6H) |
| 6-5 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-фенилхиназолин | 482.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9.97 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.20 (s, 1H) 7.97 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 2H), 4.70-4.74 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 1H), 4.5-4.56 (m, 3H), 4.189 (s, 2H), 3.78-3.83 (m, 3H), 3.61-3.63 (m, 1H), |

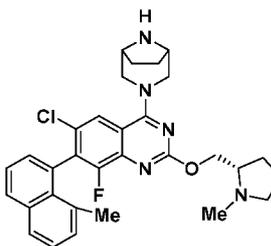
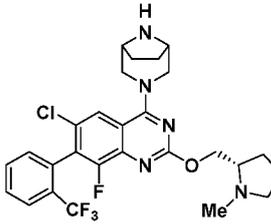
| | | | | |
|-----|---|--|-------|--|
| | | | | 3.13-3.17 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 6H). |
| 6-6 |  | 6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-
7-(2-фторфенил)-2-
{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}-
хиназолин | 500.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H) 8.0 (s, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.50-4.58 (m, 3H), 4.189 (s, 2H), 3.78-3.84 (m, 4H), 3.15-3.17 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.05-2.09 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 7H). |
| 6-7 |  | 6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-
7-(1H-индазол-4-ил)-
2-{{{(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}-
хиназолин | 522.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13.4 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.13 (s, 1H) 8.02 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 4.71-4.72 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 4H), 4.2 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 5H), 3.16-3.18 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.08-2.09 |

| | | | | |
|-----|--|--|-------|---|
| | | | | (m, 1H), 1.9-1.95 (m, 7H). |
| 6-8 | | 8-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-
2-{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}-
хиназолин-7-
ил)нафталин-2-ол | 548.2 | ¹ H-ЯМР (400
МГц, DMSO-
d ₆): δ 9.74 (s,
2H), 9.22 (s,
1H), 8.99 (s, 1H)
8.06 (s, 1H),
7.90-7.96 (m,
2H), 7.38-7.44
(m, 2H), 7.15-
7.17 (m, 1H),
6.55 (s, 1H),
4.71-4.72 (m,
1H), 4.55-4.64
(m, 4H), 4.2 (s,
2H), 3.75-3.85
(m, 3H), 3.16-
3.18 (m, 1H),
2.97 (s, 3H),
2.26-2.33 (m,
1H), 2.08-2.09
(m, 1H), 1.9-1.97
(m, 7H). |
| 6-9 | | -хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-
7-(1-метил-1H-
индазол-7-ил)-2-
{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}-
хиназолин | 536.2 | ¹ H-ЯМР (400
МГц, DMSO-
d ₆): δ 9.86 (s,
1H), 9.35 (s,
1H), 9.11 (s,
1H), 8.2 (s, 1H),
8.05 (s, 1H),
7.93-7.96 (m,
1H), 7.13-
7.33(m, 2H),
4.63-4.71 (m,
1H), 4.49-4.59
(m, 4H), 4.2 (s,
2H), 3.76-3.86
(m, 3H), 3.57-
3.61 (m, 5H)
3.16-3.18 (m,
1H), 2.97 (s,
3H), 2.26-2.33
(m, 1H), 2.07-
2.08 (m, 1H),
1.91-1.96 (m,
7H). |

| | | | | |
|------|---|---|-------|--|
| 6-10 |  | <p>6-хлор-7-(2-циклопропилфенил)-4-{3,8-диазабicyкло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-([(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)-хиназолин</p> | 522.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 9.97 (s, 1H), 9.42 (d, J = 9.60 Гц, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 1.20, 10.80 Гц, 1H), 7.32 (t, J = 6.80 Гц, 1H), 7.17 (dd, J = 1.20, 7.60 Гц, 1H), 7.09 (d, J = 8.00 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 3.20 Гц, 1H), 4.62 (dd, J = 6.80, 12.40 Гц, 1H), 4.51 (dd, J = 11.60, Гц, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (d, J = 10.80 Гц, 2H), 3.17 (d, J = 2.80 Гц, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (d, J = 2.00 Гц, 1H), 2.17 (dd, J = 10.00, 82.60 Гц, 1H), 1.91 (d, J = 7.60 Гц, 6H), 1.48 (t, J = 2.40 Гц, 1H), 0.63-0.74 (m, 4H). |
| 6-11 |  | <p>6-хлор-4-{3,8-диазабicyкло[3.2.1]-октан-3-ил}-7-(2-фтор-6-метилфенил)-2-([(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси)-хиназолин</p> | 514.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.33 (s, 3H), 7.95 (d, J = 1.60 Гц, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 4.41-4.31 (m, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.37 (s, |

| | | | | |
|------|---|--|-------|--|
| | | | | 3H), 2.17-2.21 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.93-1.98 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 7H). |
| 6-12 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-{{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}-хиназолин | 514.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.25 (s, 3H), 7.92 (d, J = 1.20 Гц, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.32-4.38 (m, 3H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 1H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.37 (s, 3H) 2.20-2.22 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 7H). |
| 6-13 |  | 4-((1R,5S)- 6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-{{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]хиназолин | 524.3 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.28 (s, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.31-4.40 (m, 3H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, |

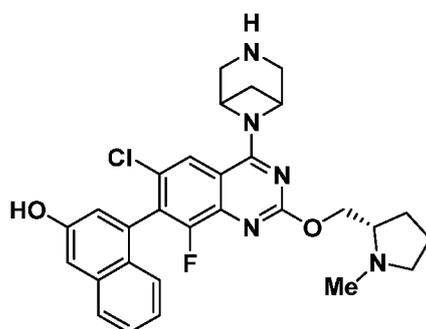
| | | | | |
|------|---|--|-------|---|
| | | | | 8H), 1.14 (d, J = 6.80 Гц, 3H), 1.08 (d, J = 6.80 Гц, 3H), |
| 6-14 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-7-[3-фтор-2-(трифторметил)-фенил]-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-хиназолин | 568.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.22 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.71 (t, J = 8.80 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.31-4.38 (m, 2H), 4.26 (d, J = 4.80 Гц, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.51 (dd, J = 4.80, 11.40 Гц, 2H), 2.94-2.97 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 1.60, 3.60 Гц, 1H), 2.36 (d, J = 0.40 Гц, 3H), 2.18 (t, J = 8.80 Гц, 1H), 1.93 (dd, J = 9.20, 12.60 Гц, 1H), 1.66-1.72 (m, 7H). |
| 6-15 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)хиназолин | 532.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.08 (dd, J = 8.00, 13.00 Гц, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 7.59 (t, J = 8.00 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 7.20, 14.40 Гц, 2H), 7.40 (d, J = 8.40 Гц, 1H), 4.35-4.39 (m, 3H), 4.13-4.17 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 4H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.51 (d, J = 1.60 |

| | | | | |
|------|---|--|-------|---|
| | | | | Гц, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33-2.34 (m, 1H), 1.94 (d, J = 5.20 Гц, 1H), 1.69 (d, J = 8.80 Гц, 7H). |
| 6-16 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабикакло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-метилнафталин-1-ил)-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-хиназолин | 546.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.40 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 6.00 Гц, 2H), 7.59 (t, J = 8.00 Гц, 1H), 7.44 (t, J = 11.60 Гц, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.36 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (d, J = 10.40 Гц, 1H), 1.68 (d, J = 16.80 Гц, 1H), 1.36 (s, 9H). |
| 6-17 |  | 6-хлор-4-{3,8-диазабикакло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-[2-(трифторметил)-фенил]хиназолин | 550.2 | ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 8.25 (s, 2H), 7.96 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 1.20 Гц, 1H), 7.86 (t, J = 7.60 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 7.60 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.35 (dd, J = 4.80, Гц, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 3H), 3.53 (dd, J = 4.80, 11.40 Гц, 2H), 2.95 (dd, J = 4.00, Гц, 1H), 2.68 (t, J = 1.60 Гц, 2H), 2.36 (t, J = 6.00 Гц, 3H), 2.34 (dd, J = |

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | 1.60, Гц, 1H),
2.34 (dd, J =
1.60, Гц, 1H),
1.95-2.20 (m,
1H), 1.66 (d, J =
16.00 Гц, 6H),
(t, J = Гц, 1H). |
|--|--|--|---|

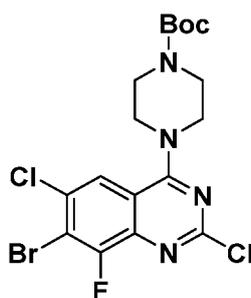
Примеры 7-1

4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



7-1

Получение промежуточного соединения 7A: *трет*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

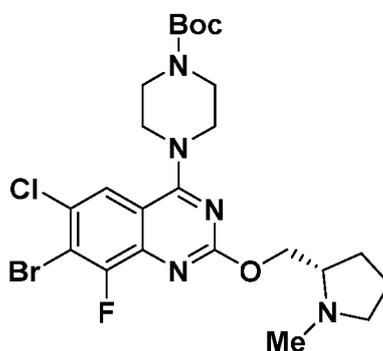


7A

[0315] К раствору 7-бром-2,4,6-трихлор-8-фторхиназолина (1 г, 3,03 ммоль) и DIPEA (1,32 мл, 7,57 ммоль) в THF (15 мл) добавляли *трет*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,56 г, 3,03 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. LCMS показала, что реакция завершилась. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (30 мл × 2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на

колонке с силикагелем (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 10:1 до 4:1) с получением *трет*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,33 г, 2,77 ммоль, выход 91,5%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 481.0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J = 1.6$ Гц, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

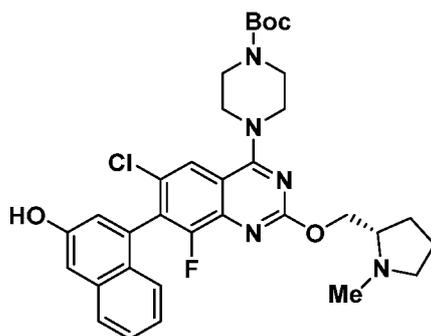
Получение промежуточного соединения 7B: *трет*-бутил (S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



7B

[0316] К раствору *трет*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (540 мг, 1,125 ммоль) в DMSO (6 мл) добавляли фторид цезия (342 мг, 2,249 ммоль) и (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанол (324 мг, 2,81 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (50 мл x 2). Объединенную фазу DCM промывали рассолом и сушили (Na_2SO_4), затем концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем 40 г, элюируя 0-10% MeOH/DCM (0,5% TEA), с получением *трет*-бутил (S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,43 г, 0,769 ммоль, выход 68,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 558.2/560.2 $[M+1]^+$.

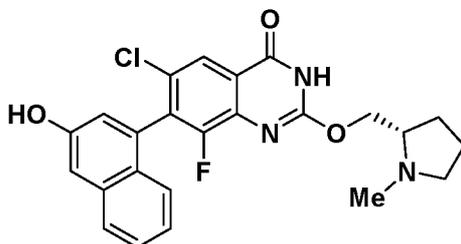
Получение промежуточного соединения 7C: *трет*-бутил 4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



7C

[0317] Суспензию трет-бутил (S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (430 мг, 0,769 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ола (249 мг, 0,923 ммоль), Na_2CO_3 (245 мг, 2,308 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) дегазировали N_2 в течение 5 мин, затем одной порцией добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (178 мг, 0,154 ммоль). Полученную смесь дегазировали N_2 , затем нагревали в микроволновой печи при 95°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок на фильтре промывали диоксаном 2 мл x 3. Фильтрат и промывные воды объединяли и концентрировали. Остаток очищали на 24 г диоксида кремния, элюируя 0-10% MeOH/ DCM (с 0,5% TEA), с получением трет-бутил 4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (174 мг, 0,280 ммоль, выход 36,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 622.4 $[\text{M}+1]^+$.

Получение промежуточного соединения 7D: 6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он

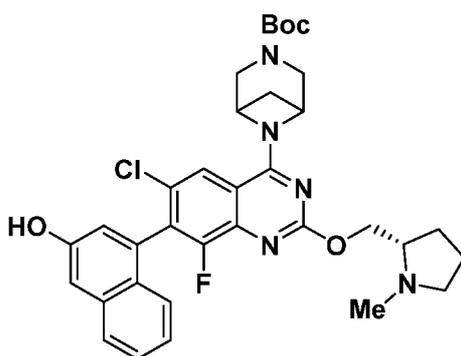


7D

[0318] Раствор трет-бутил 4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,643 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (0,5 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (1,286 мл, 1,286 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH/DCM (с 0,5% TEA), с получением желаемого соединения (174 мг, 0,383 ммоль, выход 59,6%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z : 454.1 [M+H]⁺.

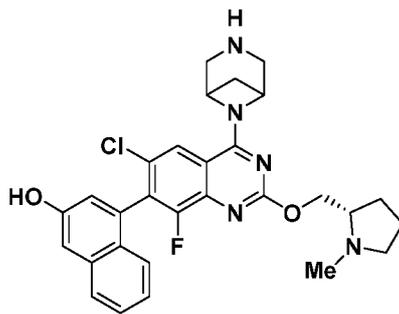
Получение промежуточного соединения 7E: трет-бутил-6 (6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат



7E

[0319] К смеси 6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ола (10 мг, 0,022 ммоль), трет-бутил 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (5,24 мг, 0,026 ммоль) и DIEA (11,54 мкл, 0,066 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли ВОР (12,18 мг, 0,028 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре до завершения. Реакцию гасили 4 мл водного раствора NaHCO₃, экстрагировали DCM (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 2 мл THF и добавляли TBAF (88 мкл, 0,088 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали на 4 г диоксида кремния, элюируя 0-10% MeOH/DCM (с 0,5% TEA), с получением желаемого соединения (10 мг, 0,016 ммоль, выход 71,6%). MS (ESI) m/z : 634.1[M+H]⁺.

Получение соединения по примеру 7-1: 4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-8-фтор-2-{{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил}нафталин-2-ол



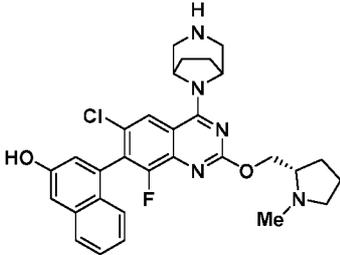
7-1

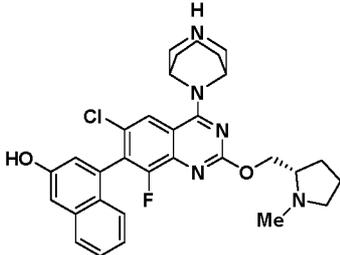
[0320] Трет-бутил 6-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилат (10 мг, 0,016 ммоль) обрабатывали 1 мл 30% TFA/DCM в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: удержание в течение 0 минут при 7% В, 7-47% В в течение 20 минут, затем удержание в течение 0 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций инициировали сигналами MS и UV. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного испарения с получением конечного соединения по примеру 7-1 (4,6 мг, 6 ммоль, выход 37,7%). MS (ESI) m/z 534.4 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (br d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.45 (br t, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.31 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.24 (br t, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.28 - 5.06 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.31 (m, 5H), 3.15-2.75 (m, 5H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 2.00 - 1.77 (m, 3H).

[0320] Соединения по примерам в таблице 4 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 7-1, из промежуточного соединения 7D и соответствующего амина.

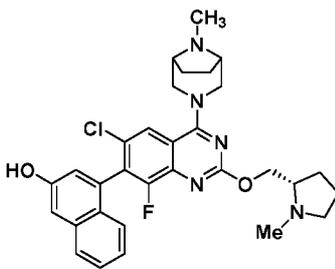
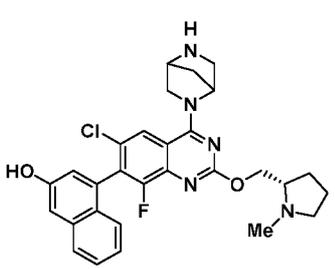
Таблица 4

| Номер примера | Структура | Название | MS m/z : $[M+H]^+$ | 1H ЯМР |
|---------------|-----------|----------|----------------------|-----------|
| | | | | |

| | | | |
|-----|---|---|--|
| 7-2 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-8-ил}-8-фтор-2-
{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин -
7-ил)нафталин-2-ол | 548.2

¹ H ЯМР (500
МГц, DMSO-d ₆) δ
8.09 (s, 1H), 7.83
(br d, J=7.9 Гц,
1H), 7.58 - 7.42
(m, 1H), 7.39 -
7.29 (m, 1H), 7.24
(br t, J=7.6 Гц,
1H), 7.21 - 7.15
(m, 1H), 7.07 (d,
J=2.1 Гц, 1H),
5.12 - 5.01 (m,
1H), 4.78 - 4.65
(m, 1H), 4.64 -
4.53 (m, 1H), 3.61
- 3.42 (m, 7H),
3.39 - 3.26 (m, 1H),
2.98 - 2.85 (m,
2H), 2.31 - 2.20
(m, 1H), 2.20 -
2.11 (m, 1H), 2.11
- 1.99 (m, 2H),
1.98 - 1.83 (m,
3H), 1.27 - 1.21
(m, 1H), 1.20 -
1.10 (m, 1H) |
| 7-3 |  | 4-(6-хлор-4-{3,9-
диазабицикло[3.3.1]-
нонан-9-ил}-8-фтор-2-
{[(2S)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин -
7-ил)нафталин-2-ол | 562.2

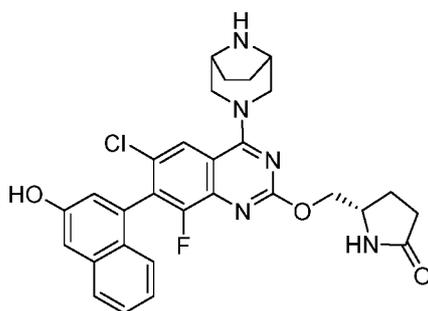
¹ H ЯМР (500
МГц, DMSO-d ₆) δ
7.91 - 7.73 (m,
1H), 7.90 - 7.70
(m, 1H), 7.55 -
7.41 (m, 1H), 7.31
(d, J=1.8 Гц, 1H),
7.27 - 7.21 (m,
1H), 7.21 - 7.16
(m, 1H), 7.07 (d,
J=1.8 Гц, 1H),
4.81 (m, 2H), 4.77
- 4.69 (m, 1H),
4.68 - 4.57 (m,
1H), 3.95 - 3.73
(m, 1H), 3.55 -
3.39 (m, 2H), 3.24
- 3.06 (m, 1H),
3.01 - 2.91 (s, 3H),
2.86 - 2.73 (m,
1H), 2.33 - 2.12
(m, 5H), 2.12 -
2.00 (m, 1H), 2.01
- 1.70 (m, 4H), |

| | | | | |
|-----|---|---|-------|--|
| | | | | 1.30 – 0.98 (m, 2H) |
| 7-4 |  | 4-(6-хлор-8-фтор-4-{8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол | 562.2 | (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.81 (br d, J=8.2 Гц, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (br s, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.93 (br s, 2H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (br d, J=10.1 Гц, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.44 (br d, J=10.4 Гц, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.03 - 1.83 (m, 5H), 1.74 - 1.57 (m, 3H) |
| 7-5 |  | -(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]-гептан-2-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол | 534.4 | ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.82 (br d, J=8.1 Гц, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.21 (br d, J=3.3 Гц, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (s, 3H), 2.30 - 2.19 |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 3H) |
|--|--|--|--|--|

Примеры 8-1

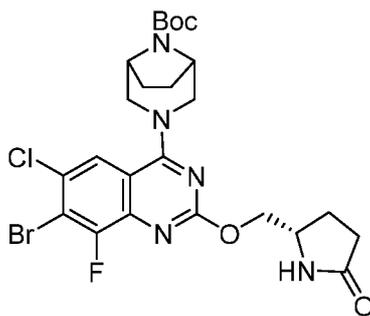
(5S)-5-[[[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]метил]пирролидин-2-он



8-1

[0322] К дегазированному раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1 г, 3,03 ммоль) в DMA (80 мл) добавляли фторид цезия (5,25 г, 34,6 ммоль). Полученную смесь дегазировали газообразным азотом в течение 10 минут и нагревали при 88°C в течение 5 часов в запечатанной трубке. Добавляли воду (200 мл) и этилацетат (150 мл), и перемешивали в течение 15 минут. Отделенный водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл) и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с использованием 15-25% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4,7 г, 8,77 ммоль, выход 63,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 489.0 [M+1]⁺.

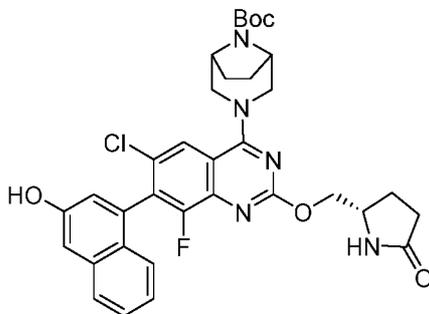
Получение промежуточного соединения 8В: *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



8B

[0323] К раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,2 г (0,408 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли (*S*)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-он (0,071 г, 0,613 ммоль) и DABCO (0,055 г, 0,490 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (Grace, 25 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, элюируя 50-100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,150 г, 0,180 ммоль, выход 44,1%) в виде твердой смолы. MS (ESI) *m/z* 584.0/586.0 [M+1]⁺.

Получение промежуточного соединения 8C: *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



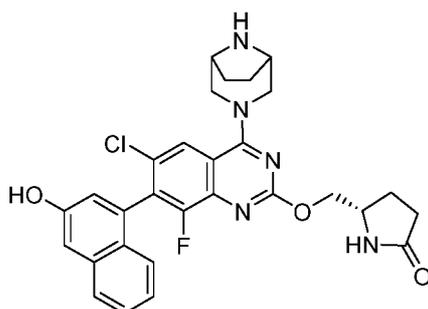
8C

[0324] К дегазированному раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-

карбоксилата (0,150 г, 0,256 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (0,173 г, 0,641 ммоль), фосфат калия двухосновный (0,089 г, 0,513 ммоль) и PdCl₂(dppf) (0,019 г, 0,026 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой диатомовой земли (Celite®) и концентрировали с получением *tert*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,2 г, 0,173 ммоль, выход 67,4%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) *m/z* 648.2/649.2 [M+1]⁺.

Примеры 8-1

(5S)-5-[[[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]метил]пирролидин-2-он



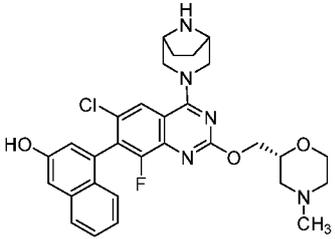
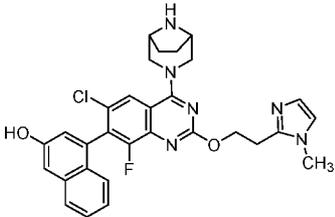
8-1

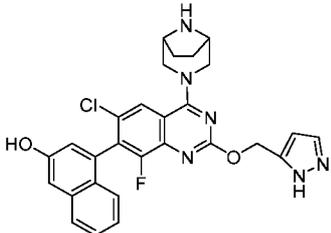
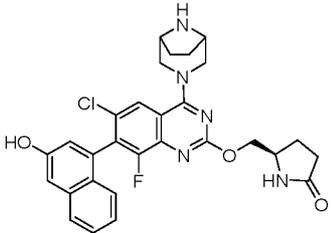
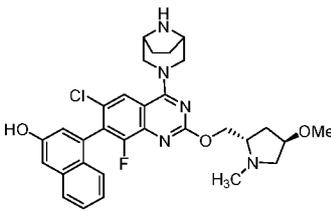
[0325] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,2 г, 0,309 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли 4,0 М раствор хлорида водорода в диоксане (2,0 мл, 8,00 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной HPLC с использованием следующих условий: YMC Triart C18 (250×20) мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А = 10 mM ацетат аммония в воде, подвижная фаза В = ацетонитрил, скорость потока: 15 мл/мин, подвижная фаза А, градиент 80-40%, подвижная фаза В, градиент 20-60% за 15 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, лиофилизовали с получением (5S)-5-(((4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси)метил)пирролидин-2-она, AcOH (50 мг, 0,079 ммоль, выход 25,5%) в виде

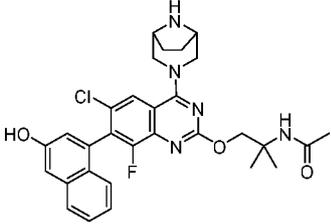
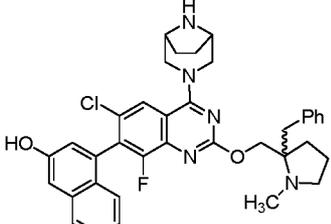
грязно-белого твердого вещества. MS (ESI) m/z 548.2 $[M+1]^+$; 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 2.40$ Гц, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 4.24-4.37 (m, 4H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 4H), 2.11-2.22 (m, 4H), 1.90-1.91 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 4H).

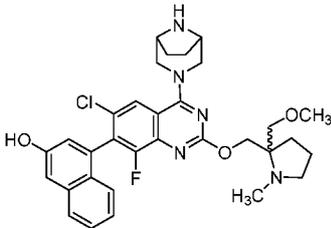
[0326] Соединения по примерам в таблице 5 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 8-1, из промежуточного соединения 8А и соответствующего спирта.

Таблица 5

| Номер примера | Структура | Название | MS m/z : $[M+H]^+$ | 1H ЯМР |
|---------------|---|---|----------------------|--|
| 8-2 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2R]-4-метилморфолин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол | 563.5 | 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.01-8.01 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.40$ Гц, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.31-7.31 (m, 1H), 7.25-7.26 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 4H), 4.44-4.45 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 2H), 3.55-3.84 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.47-3.09 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.97-2.08 (m, 4H) |
| 8-3 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этокси]-хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол | 558.5 | 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.97-9.98 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.40$ Гц, 1H), 7.56-7.57 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.31-7.32 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, |

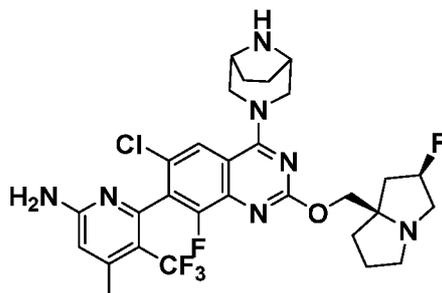
| | | | | |
|-----|---|---|-------|---|
| | | | | 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 4.72-4.75 (m, 2H), 4.49-4.54 (m, 2H), 4.18-4.19 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.80 (m, 3H), 3.49-3.52 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 4H) |
| 8-4 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-2-
[(1H-пиразол-5-
ил)метокси]хиназолин-
7-ил)нафталин-2-ол | 531.0 | (500 МГц,
DMSO-d ₆) δ 10.04
(s, 1H), 7.99 (s,
1H), 7.83 (d, J =
7.84 Гц, 1H), 7.45
(m, 2H), 7.30 (m,
1H), 7.25 (d, J =
7.24 Гц, 2H), 7.07
(d, J = 7.08 Гц,
1H) 6.38 (s, 1H),
5.40 (s, 2H), 4.43-
4.46 (m, 2H), 4.16
(m, 1H), 3.65-3.80
(m, 4H), 1.85-2.00
(m, 4H) |
| 8-5 |  | (5R)-5-{{(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-7-
(3-гидрокси-нафталин-1-
ил)хиназолин-2-
ил)окси]метил}-
пирролидин-2-он | 548.0 | ¹ H ЯМР (500
МГц, DMSO-d ₆) δ
7.96 (s, 1H), 7.80-
7.85 (m, 2H),
7.42-7.46 (m, 1H),
7.29 (d, J = 2.00
Гц, 1H), 7.22-7.23
(m, 2H), 7.06 (d, J
= 2.40 Гц, 1H),
4.23-4.37 (m, 4H),
3.90-3.93 (m, 1H),
3.52-3.58 (m, 4H),
2.11-2.17 (m, 3H),
1.87-1.91 (m, 2H),
1.85-1.86 (m, 4H) |
| 8-6 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-2-
{[(2S,4R)-4-метокси-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин-
7-ил)нафталин-2-ол | 578.2 | ¹ H ЯМР (500
МГц, DMSO-d ₆) δ
10.07 (s, 1H), 9.08
(s, 1H), 8.02 (s,
1H), 7.83 (d, J =
8.40 Гц, 1H), 7.47
(t, J = 5.20 Гц,
1H), 7.44-7.46 (m,
1H), 7.18-7.24 (m,
2H), 7.06-7.06 (m,
1H), 4.51 (m, 4H), |

| | | | | |
|-----|---|--|-------|---|
| | | | | 4.01-4.20 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.49-2.50 (m, 3H), 1.96 (s, 3H) |
| 8-7 |  | N-{1-[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидрокси нафталин-1-ил)хиназолин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ил}ацетамид | 564.2 | ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J = 1.20 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 8.40 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.40 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 4.00 Гц, 2H), 7.07 (d, J = 2.40 Гц, 1H), δ 4.41 (s, 1H), 4.33 (d, J = 10.40 Гц, 2H), 3.51-3.54 (m, 5H), 1.88 (s, 2H), 1.77 (d, J = 8.80 Гц, 3H), 1.66 (s, 4H), 1.33 (s, 6H) |
| 8-8 |  | 4-{2-[(2-бензил-1-метилпирролидин-2-ил)метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}нафталин-2-ол | 638.1 | ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.40 Гц, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2.40 Гц, 1H), 7.18-7.24 (m, 8H), 7.06 (d, J = 2.00 Гц, 1H), δ 4.38-4.47 (m, 2H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.70 (t, J = 16.00 Гц, 2H), 2.81-2.93 (m, 2H), 2.67 (d, J = 2.00 Гц, 1H), 2.49 (q, J = 13.60 Гц, 2H), 1.80 (q, J = 23.20 Гц, 6H), 1.53-1.67 (m, 3H) |

| | | | |
|-----|---|--|--|
| 8-9 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]-
октан-3-ил}-8-фтор-2-
{[2-(метоксиметил)-1-
метилпирролидин-2-
ил]метокси}хиназолин-
7-ил)нафталин-2-ол | 592.3
¹ H ЯМР (500
МГц, DMSO-d ₆) δ
8.20 (s, 2H), 7.95
(s, 1H), 7.81 (d, J
= 8.40 Гц, 1H),
7.43-7.47 (m, 1H),
7.29 (d, J = 2.40
Гц, 1H), 7.22 (d, J
= 4.00 Гц, 2H),
7.06 (d, J = 2.40
Гц, 1H), 4.39 (t, J
= 22.00 Гц, 2H),
4.21-4.30 (m, 2H),
3.78 (s, 2H), 3.63
(t, J = 24.40 Гц,
2H), 3.43 (d, J =
9.60 Гц, 1H), 3.35
(d, J = 9.60 Гц,
1H), 3.27 (d, J =
12.40 Гц, 3H),
2.79 (q, J = 13.60
Гц, 1H), 2.72 (t, J
= 14.80 Гц, 1H),
2.41 (s, 3H), 1.68-
1.82 (m, 8H) |
|-----|---|--|--|

Примеры 9-1 и 9-2

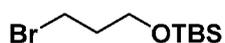
6-(2-{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин



9-1 (изомер 1)

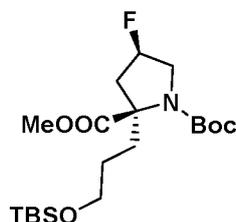
9-2 (изомер 2)

Получение промежуточного соединения 9A: (3-бромпропокси)(трет-
бутил)диметилсилан



[0327] К перемешиваемому раствору 3-бромпропан-1-ола (10,00 г, 71,9 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли имидазол (4,90 г, 71,9 ммоль), а затем трет-бутилдиметилсилила хлорид (14,10 г, 94 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором хлорида аммония (20 мл) и разбавляли водой (50 мл). Суспензию экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка продукта. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-5% этилацетат в петролейном эфире, с получением (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилана (8,00 г, 31,6 ммоль, выход 43,9%) в виде бесцветного масла. ¹H NMR (400 МГц, CD₃OD): δ 3.69 (t, *J* = 4.0 Гц, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm.

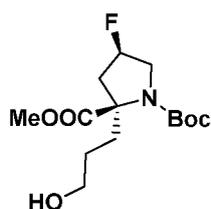
Получение промежуточного соединения 9В: 1-(трет-бутил) 2-метил (2*R*,4*R*)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



[0328] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2*S*,4*R*)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,00 г, 20,22 ммоль) в безводном THF (30 мл) в атмосфере азота при -25°C по каплям добавляли LiHMDS (1М в THF, 30,3 мл, 30,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, после чего по каплям добавляли (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (7,68 г, 30,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором хлорида аммония (15 мл), а затем разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 20-30% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2*R*,4*R*)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)-

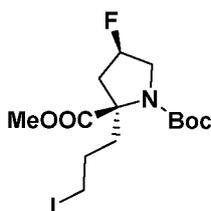
окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,23 г, 17,24 ммоль, выход 85,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.18-5.03 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 3H), 2.48-2.23 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.48-1.44 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.60 (s, 6H) ppm. ^{19}F (376 МГц, CD_3OD): δ от -172.47 до -172.96 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 320.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Получение промежуточного соединения 9C: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



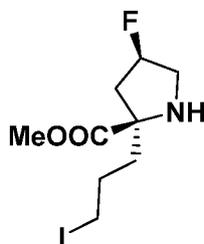
[0329] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,00 г, 16,68 ммоль) при 25°C по каплям добавляли TBAF (1M в THF, 16,68 мл, 16,68 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором хлорида аммония (90 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 50% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,97 г, 15,64 ммоль, выход 94,0%) в виде бесцветного масла. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 206.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Получение промежуточного соединения 9D: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



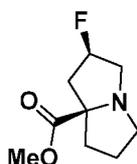
[0330] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2*R*,4*R*)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (9,00 г, 29,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (15,50 г, 58,9 ммоль), имидазол (6,02 г, 88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 минут перед добавлением йода (29,9 г, 118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (30 мл) и суспензию экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Этот неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 10-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2*R*,4*R*)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,10 г, 24,32 ммоль, выход 83,0%) в виде бесцветного масла. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 361.2 [M+H-Вос]⁺.

Получение промежуточного соединения 9E: *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((*R*)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



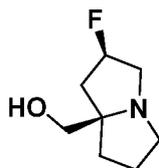
[0331] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2*R*,4*R*)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 24,08 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 25°C добавляли HCl в диоксане (8,03 мл, 24,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при той же температуре. После полного расходования исходного материала реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением неочищенного остатка метил (2*R*,4*R*)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилата.HCl (6,5 г, 20,63 ммоль, выход 86,0%), который использовали как таковой на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 188.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 9F: метил (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



[0332] К перемешиваемому раствору метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилата (6,5 г, 20,63 ммоль) в безводном ацетонитриле (30 мл) добавляли триэтиламин (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия), используя 40-50% этилацетат в петролейном эфире, с получением метил (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (3,20 г, выход 83,0%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5.76-5.19 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.86 -2.76 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H) ppm. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 188.3 [M+H]⁺.

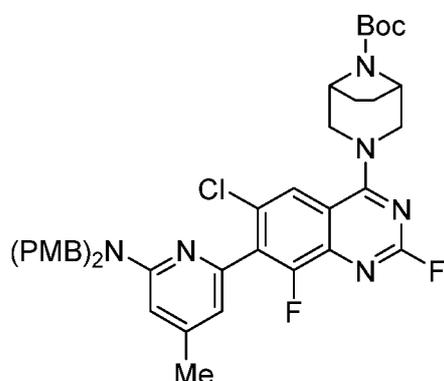
Получение промежуточного соединения 9G: ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



[0333] К перемешиваемому раствору метил (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (3,20 г, 17,09 ммоль) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (2M в THF, 17,09 мл, 34,2 ммоль) в течение 10 мин. После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) при 0°C. После прекращения шипения к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, а затем дихлорметан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат собирали, сушили над безводным сульфатом натрия,

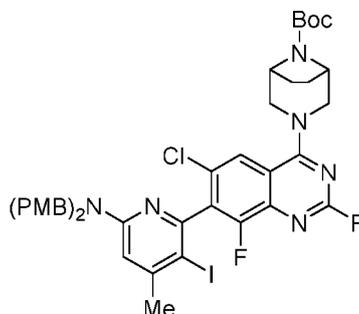
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка ((2*R*,7*aR*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола (2,20 г, 13,68 ммоль, выход 80,0%) в виде бледно-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5.34-5.10 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 1H) ppm. ¹⁹F (376 МГц, CD₃OD): δ -175.69 to -176.04 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 160.0 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 9H: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



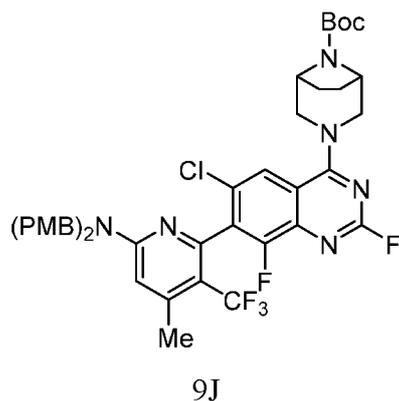
[0334] К дегазированному раствору соединения по примеру 8А (2,00 г, 4,08 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (20 мл) добавляли фосфат калия (1,73 г, 8,17 ммоль), N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-амин (5,8 г, 12,25 ммоль), PdCl₂(dppf) (149 мг, 0,204 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали при 80°C в течение 48 ч. Ход реакции контролировали с помощью LCMS. Реакционному сосуду давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукт. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,5 г, 1,74 ммоль, выход 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.20-7.18 (d, *J* = 8.8 Гц, 4H), 6.86 (dt, *J* = 9.6 Гц, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (s, 3H), 4.39-4.21 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 6H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 757.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 9I: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



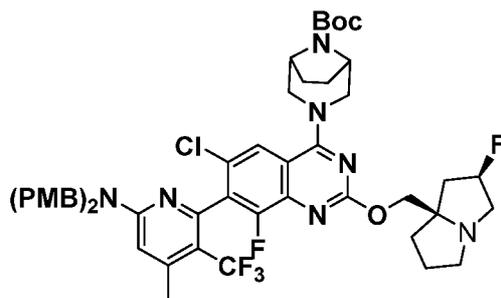
[0335] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]-октан-8-карбоксилата (1,40 г, 1,849 ммоль) в безводном ацетонитриле (15 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли N-йодсукцинимид (0,42 г, 1,849 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,028 мл, 0,370 ммоль). Реакционной смеси давали возможность достичь комнатной температуры в течение одного часа. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором тиосульфат натрия (5 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (4 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,42 г, 1,560 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтого рыхлого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 883.3 $[M+H]^+$.

Получение промежуточного соединения 9J: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



[0336] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-йод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,40 г, 1,585 ммоль) в безводном DMA (10 мл) в герметичной пробирке в атмосфере азота добавляли йодид меди(I) (0,60 г, 3,17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали за 10 минут перед добавлением метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (0,91 г, 4,76 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Ход реакции контролировали с помощью LCMS. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и водой (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,85 г, 0,630 ммоль, выход 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Гц, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6 и 2.8 Гц, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 [M+H]⁺.

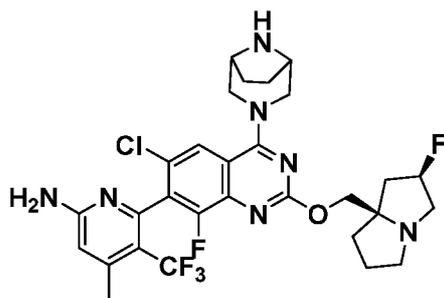
Получение промежуточного соединения 9K: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aR*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



[0337] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (0,23 г, 1,454 ммоль) в безводном THF (2,1 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (43,6 мг, 1,091 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин к реакционной смеси по каплям добавляли трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,60 г, 0,727 ммоль), растворенный в безводном THF (10 мл), при этом поддерживая температуру при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение следующих 2 ч, при этом нагревая реакционную смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и разбавляли этилацетатом (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка продукта. Неочищенный остаток очищали над нейтральным оксидом алюминия с использованием 30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридина-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (657 мг, 0,703 ммоль, выход 97,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 964.3 [M+H]⁺.

Примеры 9-1 и 9-2

6-(2-{[(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



9-1 (изомер 1)

9-2 (изомер 2)

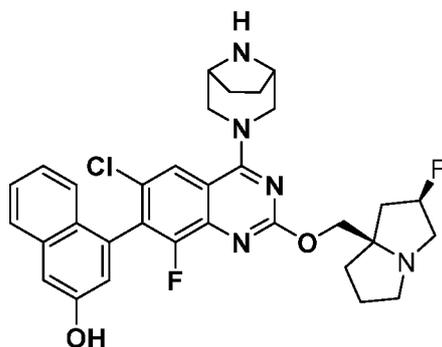
[0338] К перемешиваемому раствору TFA (200 мкл, 2,59 ммоль) и триэтилсилана (83 мкл, 0,518 ммоль) добавляли трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,50 г, 0,518 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч. За ходом реакции следили с помощью LCMS. После завершения реакционную смесь концентрировали для удаления большей части TFA при пониженном давлении и температуре ниже 35°C. Остаток выпаривали совместно с метанолом (3×1 мл) для удаления остатков TFA. Остаток нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением свободного основания. Затем неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предварительно нейтрализованном DIPEA), используя смесь MeOH, дихлорметана и DIPEA (15:80:2,5), с получением 6-(2-{[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин. Атропоизомеры разделяли хиральной SFC (колонка: внешний диаметр 25×5 мм, внутренний диаметр 5 мкм; подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для MeOH (0,1% NH₄OH); градиентное элюирование: 40% MeOH (0,1% NH₄OH) в CO₂; скорость потока: 350 мл/мин; детектор: УФ 220 нм; температура колонки: 30°C; противодействие: 100 бар) с получением двух пиков продукта: пика 1 (пример 9-1) и пика 2 (пример 9-2).

[0339] Пик 1, изомер 1: пример 9-1 (66 мг, выход 33%). MS (ESI) m/z 624.3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7.88 - 7.76 (m, 1H), 6.94 - 6.75 (m, 2H), 6.57 - 6.42 (m, 1H), 5.49 - 5.24 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.87 - 1.87 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 5H).

[0340] Пик 2, изомер 2: пример 9-2 (58,8 мг, выход 29%). MS (ESI) m/z 624.3 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 7.92 - 7.72 (m, 1H), 6.96 - 6.76 (m, 2H), 6.60 - 6.41 (m, 1H), 5.52 - 5.23 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.37 (d, $J=1.4$ Гц, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 5H).

Примеры 10-1 и 10-2

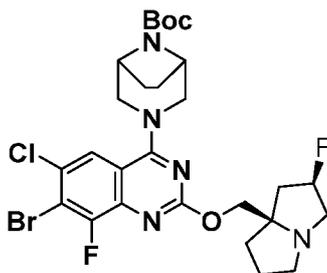
4-(2-{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



10-1 (Изомер 1)

10-2 (Изомер 2)

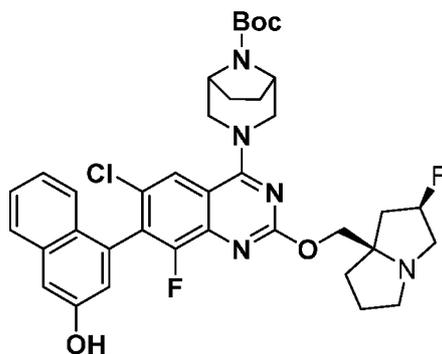
Получение промежуточного соединения 10А: трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



[0341] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (0,390 г, 2,450 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 0,074 г, 3,06 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К полученной реакционной смеси при 0°C добавляли трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (1,0 г, 2,042 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Ход реакции контролировали с помощью LCMS,

подтверждая образование желаемого продукта. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, элюируя 50-100% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (650 мг, 1,002 ммоль, выход 49,1%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 629.0 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 10B: трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)ил)метокси)-7-(3)-гидроксиафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

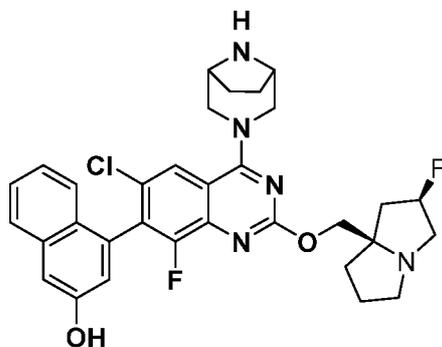


[0342] К дегазированному раствору трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (650 мг, 1,033 ммоль) в воде (0,5 мл), DMF (1,5 мл) и 1,4-диоксане (5,0 мл) добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (698 мг, 2,58 ммоль), карбонат натрия (274 мг, 2,58 ммоль) и палладия(II)бис(трифенилфосфин) дихлорид (76 мг, 0,103 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при 100°C в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS; анализ показал образование желаемого продукта. Реакционному сосуду давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной HPLC (ацетат

аммония в качестве добавки, прибор: Agilent; колонка: XBridge C8 250*19*5 мкм; подвижная фаза: А (10 мМ водный раствор ацетата аммония) и В: ацетонитрил; градиент: В 4%- 80% за 15 минут линейно; скорость потока: 15 мл/мин; длина волны: 220 нм-254 нм) с получением желаемого продукта трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2)-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,15 г, 0,204 ммоль, 19,70 %) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 692.2 [M+H]⁺.

Примеры 10-1 и 10-2

4-(2-{{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



10-1 (Изомер 1)

10-2 (Изомер 2)

[0343] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,15 мг, 0,217 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли хлористый водород в диоксане (4M, 0,054 мкл, 0,217 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Ход реакции контролировали с помощью LCMS, подтверждая образование желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта 4-(2-{{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ола. HCl в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 0,202 ммоль, 88,2 %). LCMS (ESI) m/z: 592.1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.46 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 7.10 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.62-5.50 (m, 1H), 5.11-4.93 (m, 3H), 4.35-4.14 (m, 3H), 3.76-3.74 (m, 2H),

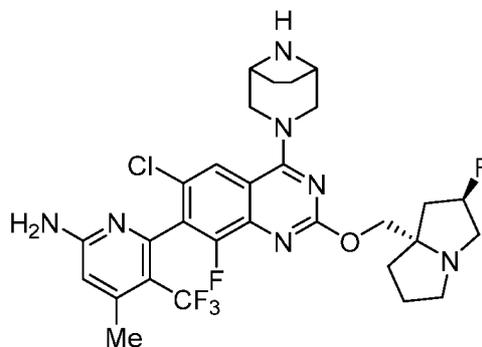
3.71-3.61 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.56 (t, J = 5.6 Гц, 1H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 4H) ppm. Атропоизомеры разделяли хиральной SFC (колонка: Cellulose-4, 25× внутренний диаметр 3 мм, 5 мкм; подвижная фаза: фаза А для CO₂ и фаза В для MeOH (0,2% NH₄OH); элюирование: 40% MeOH (0,2% NH₄OH) в CO₂; скорость потока: 180 мл/мин; детектор: УФ 220 нм; температура колонки: 28°C; противодавление: 100 бар) с получением двух пиков продуктов: пика 1 (пример 10-1) и пика 2 (пример 10-2).

[0344] Пик 1, изомер 1: пример 10-1 (29 мг). MS (ESI) m/z 592.5 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.02 - 7.93 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.54 - 5.20 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 4H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.44 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.88 (br s, 4H), 1.45 - 1.14 (m, 2H).

[0345] Пик 2, изомер 2: пример 10-2 (29 мг). MS (ESI) m/z 592.5 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 5H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 5H).

Примеры 11-1 и 11-2

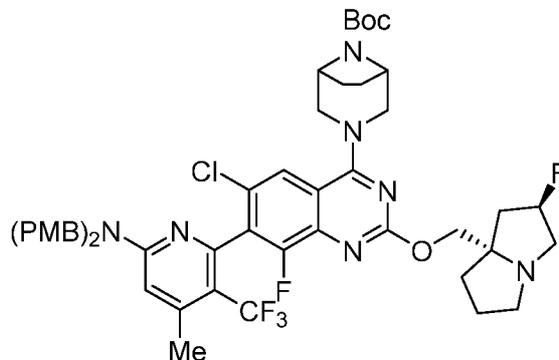
6-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-
диазабцикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)пиридин-2-амин



11-1 (Изомер 1)

11-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 11A: *трет*-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

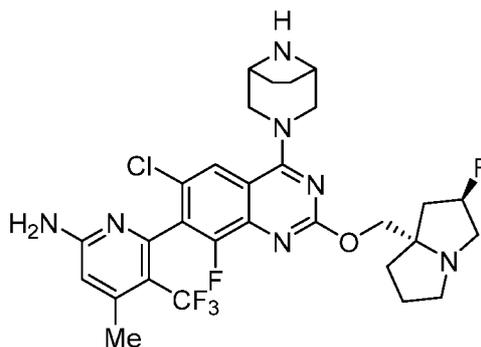


11A

[0346] К перемешиваемому раствору ((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола (251 мг, 1,575 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (28,4 мг, 1,181 ммоль) и смесь перемешивали дополнительно в течение 30 минут. Затем добавляли раствор *трет*-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (650 мг, 0,788 ммоль) в THF (2 мл) и постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом, а затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep®, 40 г, 50-60% EtOAc - петролейный эфир) с получением *трет*-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (475 мг, 0,492 ммоль, выход 62,5%) в виде коричневого твердого вещества. MS(ESI) *m/z*: 964.2 (M+H)⁺.

Примеры 11-1 и 11-2

6-(2-{[(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



11-1 (Изомер 1)

11-2 (Изомер 2)

[0347] Перемешиваемый раствор TFA (190 мкл, 2,462 ммоль) и триэтилсилана (79 мкл, 0,492 ммоль) добавляли к *tert*-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (475 мг, 0,492 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакцию смесь нагревали до 35°C в течение 24 ч. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с толуолом (дважды), нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали ахиральной SFC, а затем хиральной SFC с получением 6-(2-[[[(2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (11-1, изомер 1) (9 мг, 0,014 ммоль, выход 2,93%) и (11-2, изомер 2) (8 мг, 0,013 ммоль, выход 2,60%).

[0348] 11-1 (Изомер 1): MS(ESI) m/z : 624.2, $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7.82 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.27 (d, J = 45.2 Гц, 1H), 4.35 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.27 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.08 (ABq, J = 8.4 Гц, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.59 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 3.51 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 7H).

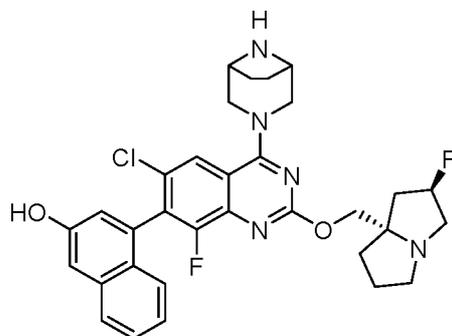
[0349] 11-2 (Изомер 2): MS(ESI) m/z : 624.2, $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7.80 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.27 (d, J = 45.2 Гц, 1H), 4.29 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.16 (d, J = 9.4 Гц, 1H), 4.01 (ABq, J = 8.4 Гц, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 3H), 3.42 (d, J = 10.1 Гц, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 4H).

[0350] Условия препаративной ахиральной SFC: колонка/размеры: Princeton SFC Diol (250×4,6) мм, 5 мкм; CO₂, %: 30%; соразтворитель, %: 70% (0,2% NH₃ в метаноле); скорость потока: 3 мл/мин; противодавление: 100 бар; время удерживания = 6,129 мин.

[0351] Условия препаративной хиральной SFC: колонка/размеры: Chiralcel ODH (250×4,6) мм, 5 мкм; CO₂, %: 30%; соразтворитель, %: 70% (5 мМ NH₄OAc в CAN: метанол (1:1)); скорость потока: 4 мл/мин; противодавление: 100 бар; время удерживания пика-01 = 3,234 мин и время удерживания пика-02 = 6,862 мин.

Примеры 12-1 и 12-2

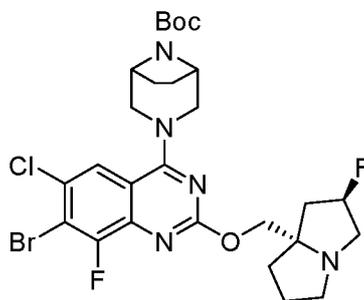
4-(2-{[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



12-1 (Изомер 1)

12-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 12А: трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

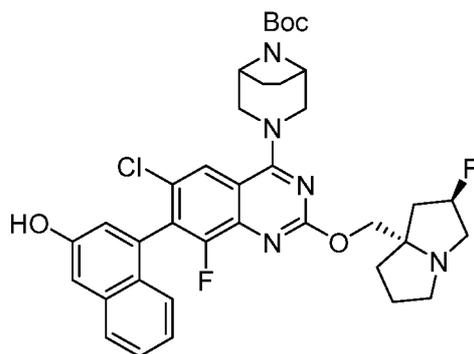


12A

[0352] К перемешиваемому раствору ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (195 мг, 1,225 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C добавляли NaH (61,3 мг, 1,531 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали дополнительно в

течение 30 минут. Затем добавляли раствор соединения по примеру 8А (500 мг, 1,021 ммоль) в THF (2 мл) и постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep®, 40 г, 70-80% EtOAc-петролейный эфир) с получением *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 0,636 ммоль, выход 62,3%). MS(ESI) *m/z*: 628.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 12В: *трет*-бутил-3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



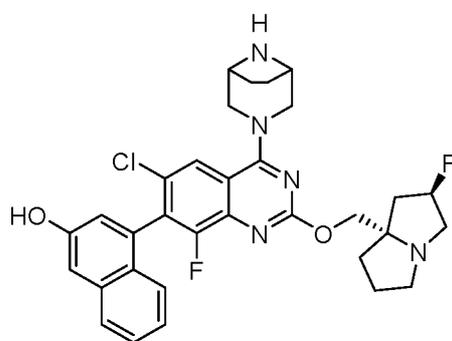
12В

[0353] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (320 мг, 0,509 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (165 мг, 0,611 ммоль) и K₂CO₃ (водный раствор) (0,509 мл, 1,526 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и добавляли Pd(Ph₃P)₄ (58,8 мг, 0,051 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 минут и нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенное соединение, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash

(колонка RediSep®, 24 г; петролейный эфир-этилацетат в качестве элюента). Желаемый продукт элюировали 60-70% этилацетатом в петролейном эфире. Чистые фракции упаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (170 мг, 0,246 ммоль, выход 48,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS(ESI) m/z : 692.7 [M+H]⁺.

Примеры 12-1 и 12-2

4-(2-{{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



12-1 (Изомер 1)

12-2 (Изомер 2)

[0354] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-хиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,217 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли TFA (0,083 мл, 1,083 ммоль) и полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении при 30°C, перегоняли совместно с 1,4-диоксаном, нейтрализовали с помощью Et₃N, снова перегоняли совместно с 1,4-диоксаном и MeOH с получением неочищенного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества, которое очищали хиральной SFC с получением 4-(2-{{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (12-1, изомер 1) (13 мг, 0,022 ммоль, выход 9,93 %) и (12-2, изомер 2) (20 мг, 0,032 ммоль, выход 14,81 %).

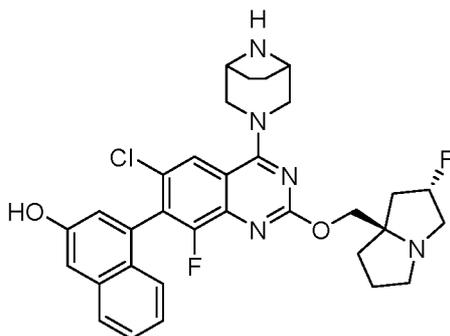
[0355] 12-1 (Изомер 1): MS(ESI) m/z: 592.2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.98 - 9.55 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 3.9 Гц, 2H), 7.06 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 5.27 (d, J = 45.2 Гц, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 3.95 (ABq, J = 9.6 Гц, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 4H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 4H).

[0356] 12-2 (Изомер 2): MS(ESI) m/z: 592.2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 9.98 - 9.55 (brs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 3.8 Гц, 2H), 7.07 - 7.04 (m, 1H), 5.27 (d, J = 45.2 Гц, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 2H), 3.98 (ABq, J = 9.6 Гц, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 4H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.02 - 2.99 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.62 (m, 4H).

[0357] Условия препаративной хиральной SFC: колонка/размеры: название колонки: Lux Cellulose C2 (250 x 4,6) мм, 5 мкм; название соразтворителя: 5 мМ ацетат аммония в смеси АСN:метанол (1:1); скорость потока: 4 мл/мин; процент соразтворителя: 50%; противодавление: 100 бар; Время удерживания пика-01 = 4,380 мин и время удерживания пика-02 = 7,016 мин.

Примеры 13-1 и 13-2

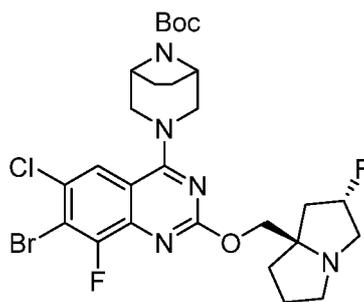
4-(2-{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



13-1 (Изомер 1)

13-2 (Изомер 2)

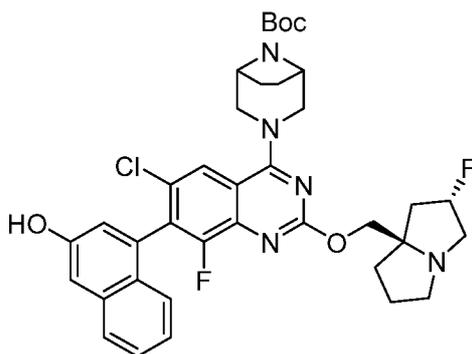
Получение промежуточного соединения 13А: трет-бутил 3-(2-{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



13A

[0358] К перемешиваемому раствору соединения по примеру 8A (200 мг, 0,408 ммоль) и ((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола. HCl (120 мг, 0,613 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (532 мг, 1,634 ммоль), и полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep®, 24 г, 100% EtOAc-петролейный эфир) с получением *трет*-бутил 3-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-7-бром-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг, 0,223 ммоль, выход 54,5 %). MS(ESI) m/z: 628.5 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 13B: *трет*-бутил 3-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-8-фтор-7-(3-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



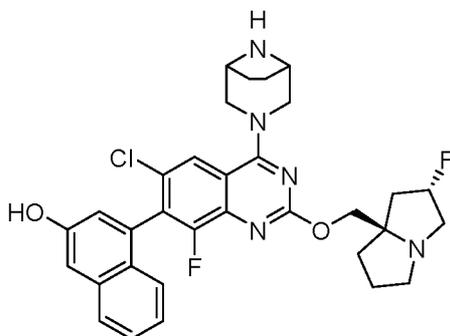
13B

[0359] К перемешиваемому раствору соединения по примеру 13A (320 мг, 0,509 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) при комнатной температуре добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-2-ол (72,2 мг, 0,267 ммоль) и K₂CO₃ (92 мг, 0,668 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и добавляли Pd(PPh₃)₄ (12,86 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь снова продували

азотом в течение 3 минут и нагревали при 85°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил 3-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS(ESI) m/z: 692.3 [M+H]⁺.

Примеры 13-1 и 13-2

4-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



13-1 (Изомер 1)

13-2 (Изомер 2)

[0360] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 0,173 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 30°C, перегоняли совместно с 1,4-диоксаном, нейтрализовали с помощью Et₃N, снова перегоняли совместной с 1,4-диоксаном и MeOH с получением неочищенного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества, которое очищали препаративной HPLC с последующей хиральной SFC с получением 4-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (13-1, изомер 1) (5 мг, 8,44 мкмоль, выход 4,87%) и (13-2, изомер 2) (3,7 мг, 6,12 мкмоль, выход 3,53%).

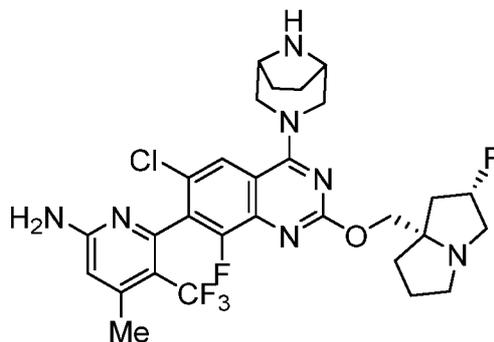
[0360] 13-1 (Изомер 1): MS(ESI) m/z: 592.2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10.04 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.44 (ddd, J = 2.8, 5.2, 8.3 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.25 (d, J = 53.6 Гц, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.05 (ABq, J = 10.3 Гц, 2H), 3.64-2.84 (m, 7H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 7H).

[0362] 13-2 (Изомер 2): MS(ESI) m/z: 592.2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10.04 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.45 (ddd, J = 1.8, 6.2, 8.2 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.28 (d, J = 54.3 Гц, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 4.08 (ABq, J = 10.7 Гц, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.70 - 3.00 (m, 5H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.17 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.89 - 1.85 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 4H).

[0363] Условия препаративной HPLC: колонка/размеры: название колонки: Kinetex EVO (250 мм x внутренний диаметр 21,2 мм, 5 мкм); подвижная фаза А = 10 мМ бикарбонат аммония в воде, рН 9,5, подвижная фаза В = ацетонитрил:MeOH (1:1), скорость потока: 19 мл/мин; время удерживания = 11,66 мин. Условия препаративной хиральной SFC: колонка/размеры: название колонки: Lux Cellulose C4 (250*4,6) мм, 5 мкм; название соразтворителя: 5 мМ ацетат аммония в смеси ACN:метанол (1:1); скорость потока: 4 мл/мин; процент соразтворителя: 50%; противодавление: 100 бар. Время удерживания пика-01 = 5,11 мин и время удерживания пика-02 = 6,86 мин.

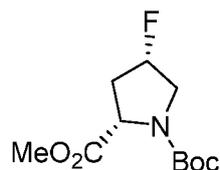
Пример 14

6-(2-([(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси)-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



14

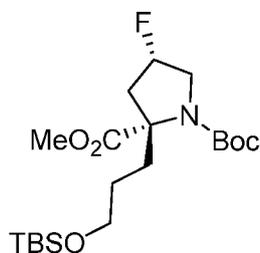
Получение промежуточного соединения 14А: 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



14A

[0364] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2*S*,4*R*)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (60,0 г, 245 ммоль) в дихлорметане (900 мл) добавляли диэтиламиносерный трифторид (64,6 мл, 489 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили льдом и экстрагировали дихлорметаном (3 x 500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 0-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (53,0 г, 206 ммоль, выход 84%) в виде бледно-желтого масла. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 148.2 [M+H-Boc]⁺.

Получение промежуточного соединения 14B: 1-(трет-бутил) 2-метил (2*S*,4*S*)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат

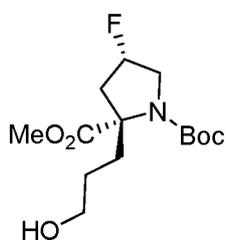


14B

[0365] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (20,0 г, 81 ммоль) в безводном THF (200 мл) в атмосфере азота при -25°C по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 121,0 мл, 121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, после чего по каплям добавляли (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (24,6 г, 97 ммоль). После перемешивания при -25°C в течение 30 минут реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), а затем разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические слои

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 20-30% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (28,0 г, 66,1 ммоль, выход 82%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.18-5.03 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 3H), 2.48-2.23 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.48-1.44 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H) ppm. ^{19}F (376 МГц, CD_3OD): δ -172.47 to -172.96 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 320.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

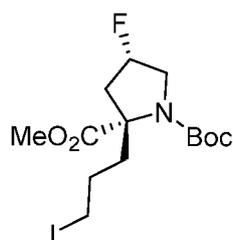
Получение промежуточного соединения 14C: 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



14C

[0366] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (28 г, 66,7 ммоль) при 25°C по каплям добавляли TBAF (1M в THF, 100 мл, 100 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл) и разбавляли этилацетатом (300 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 600 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 50% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидина-1,2-дикарбоксилата (15 г, 49,0 ммоль, выход 74%) в виде бесцветного масла. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 206.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

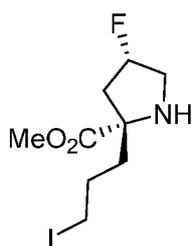
Получение промежуточного соединения 14D: 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



14D

[0367] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (22,0 г, 72,0 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (76,0 г, 288 ммоль) и имидазол (9,81 г, 144 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли йод (73,1 г, 288 ммоль), смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 с. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (70 мл) и суспензию экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Этот неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 10-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидина-1,2-дикарбоксилата (16,5 г, 39,5 ммоль, выход 55%) в виде бледно-желтого масла. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 361.0 [M+H-Boc]⁺.

Получение промежуточного продукта 14E: Метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилат

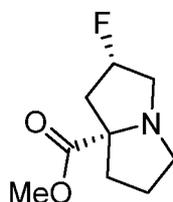


14E

[0368] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (16,5 г, 39,7 ммоль) в дихлорметане (200 г) мл) при 25°C добавляли HCl в диоксане (4M, 160 мл, 640 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и комнатной температуре с получением неочищенного остатка метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилата, HCl (12 г, 33,7

ммоль, выход 85%), который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 188.2 $[M+H]^+$.

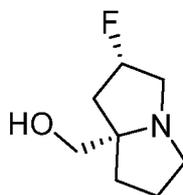
Получение промежуточного соединения 14F: метил (2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



14F

[0369] К перемешиваемому раствору метил (2S,4S)-4-фтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-2-карбоксилата (12,0 г, 38,1 ммоль) в безводном ацетонитриле (120 мл) добавляли триэтиламин (26,5 мл, 190 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия), используя 40-50% этилацетат в петролейном эфире, с получением метил (2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (6,2 г, 15,57 ммоль, выход 41%) в виде бледно-коричневого масла. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 5.32-5.19 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.97-2.73 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z : 188.3 $[M+H]^+$.

Получение промежуточного соединения 14G: ((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол

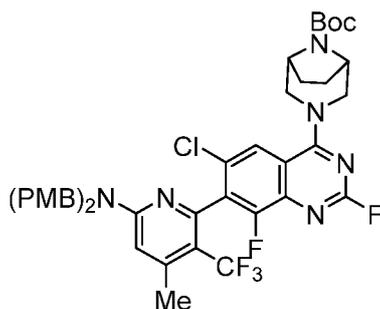


14G

[0370] К перемешиваемому раствору метил (2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (7,00 г, 37,4 ммоль) в безводном THF (100 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли LiAlH_4 (2M в THF, 37,4 мл, 74,8 ммоль) в течение 10 минут. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Смесь перемешивали при этой температуре в течение

1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорид аммония (5 мл) при 0°C. К реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, а затем дихлорметан (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и фильтровали. Фильтрат собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением ((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (4,7 г, 29,2 ммоль, выход 78%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5.32-5.38 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 6H), 2.83-2.87 (m, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 7H), 1.36-1.46 (m, 2H). ¹⁹F (376 МГц, CD₃OD): δ -175.69 to -176.04 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) *m/z*: 160.2 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения 14H и 14I: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



14H (Изомер 1)

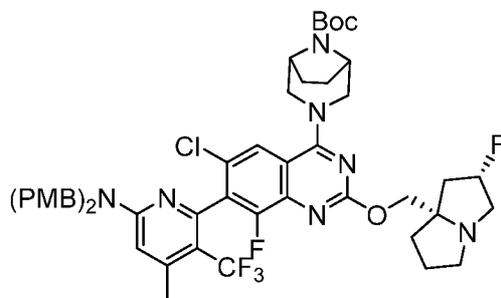
14I (Изомер 2)

[0371] Пример 9J (5,0 г, 6,06 ммоль) подвергали SFC-разделению (колонка: Chiralpak IH (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза - 0,25% изопропанол), где пик-1 элюировали при времени удерживания 5,85 мин (2,4 г, 2,90 ммоль, выход 40%) и пик-2 при времени удерживания 9,53 мин (2,4 г, 2,90 ммоль, выход 40%).

[0372] Пик-1 (14H): ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Гц, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6 and 2.8 Гц, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 [M+H]⁺. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 [M+H]⁺. [α]^{23.5} (MeOH = 0.10) = +96.00

[0373] Пик-2: (14I) ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Гц, 4H), 6.87 (dt, *J* = 9.6 and 2.8 Гц, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 2H), 4.59-4.55 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.53 (s, 9H) ppm. LCMS (ESI) *m/z*: 825.2 [M+H]⁺. [α]^{23.3} (MeOH = 0.10) = -110.00.

Получение промежуточного соединения 14J: трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

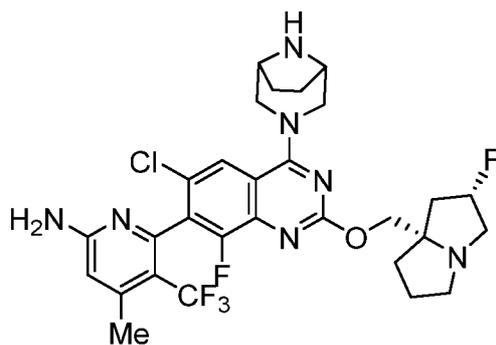


14J

[0374] К перемешиваемому раствору ((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (109 мг, 0,685 ммоль) в безводном THF (2,1 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 43,6 мг, 1,091 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор промежуточного соединения 14I (300 мг, 0,364 ммоль) в безводном THF (10 мл), поддерживая температуру 0°C. Реакционной смеси давали возможность достичь комнатной температуры в течение 2 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и разбавляли этилацетатом (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (250 мг, 0,251 ммоль, выход 69%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LCMS (ESI) m/z: 964.2 [M+H]⁺.

Пример 14

6-(2-{{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

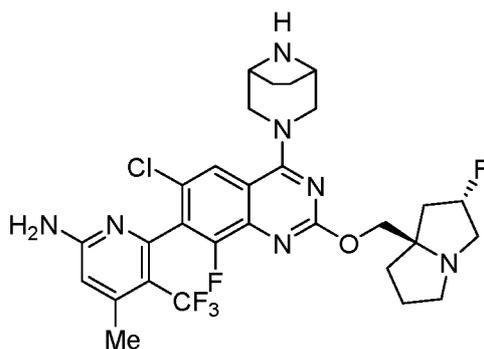


14

[0375] К перемешиваемому раствору TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и триэтилсилана (0,2 мл, 1,252 ммоль) добавляли трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (250 мг, 0,259 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакцию смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч. Затем реакцию смесь концентрировали для удаления большей части TFA при пониженном давлении при температуре ниже 35°C. Затем остаток упаривали совместно с метанолом (3 x 2 мл) для удаления остаточного TFA. Остаток затем нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением свободного основания. Затем неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предварительно нейтрализованном DIPEA), используя смесь MeOH, дихлорметана и DIPEA (15:80:2,5), с получением 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (56 мг, 0,089 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI) m/z: 624.3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.54-4.41 (m, 3H), 4.31 (d, J = 10.40 Гц, 1H), 3.85-3.61 (m, 4H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.77 (t, J = 5.20 Гц, 1H), 2.54 (m, 3H), 2.16-2.11 (m, 3H), 1.37-1.31 (m, 2H) ppm.

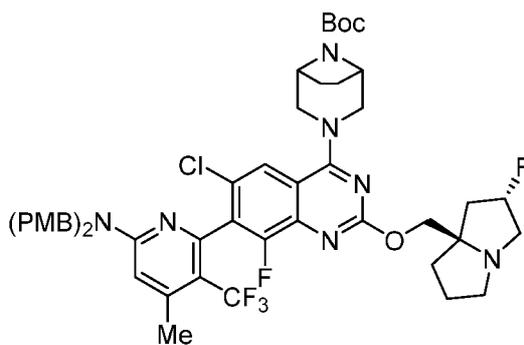
Пример 15

6-(2-{{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



15

Получение промежуточного соединения 15А: трет-бутил-3-(2-{{(2S,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-7-(6-{{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



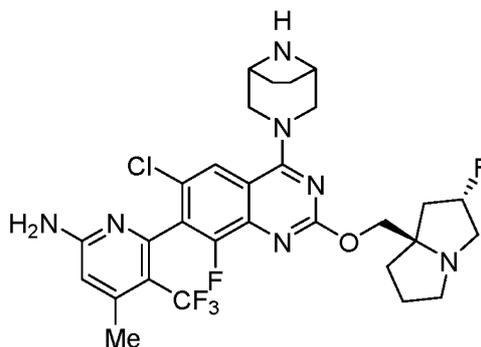
15A

[0376] К раствору ((2S,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола·HCl (427 мг, 2,181 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли примерно 1 г Na₂CO₃ и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат упаривали при 20°C в минимальном вакууме с получением свободного амина. Свободное основание растворяли в THF (10 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли NaN (87 мг, 2,181 ммоль) и перемешивали еще 30 минут. Затем добавляли раствор промежуточного соединения 14I (900 мг, 1,091 ммоль) в THF (2 мл) и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, а затем сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep®, 40 г, 50-60% EtOAc - петролейный эфир), с получением трет-

бутил-3-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-7-(6-{{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1 г, 1,037 ммоль, выход 95%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 964.3 (M+H)⁺.

Пример 15

6-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

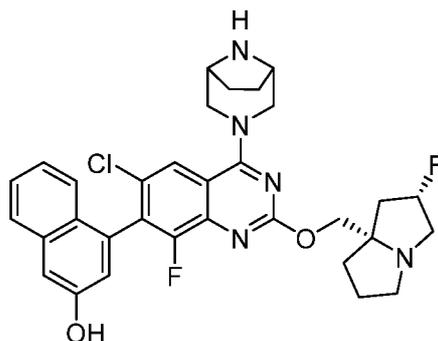


[0377] Перемешиваемый раствор TFA (5 мл, 64,9 ммоль) и триэтилсилана (2 мл, 12,52 ммоль) добавляли к трет-бутил-3-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-7-(6-{{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (1 г, 1,037 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакцию смесь нагревали до 35°C в течение 24 ч. Затем реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, перегоняли совместно с толуолом (дважды), нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали ахиральной SFC с получением 6-(2-{{[(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (320 мг, 0,513 ммоль, выход 49,5%). MS(ESI) m/z: 624.2, [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.81 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.26 (d, J = 52 Гц, 1H), 4.30 (d, J = 12 Гц, 1H), 4.17 (d, J = 12 Гц, 1H), 4.02 (ABq, J = 10.4 Гц, 2H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.44 (d, J = 12 Гц, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12-2.0 (m, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 3H), 1.62 - 1.60 (m, 4H).

[0378] Условия препаративной ахиральной SFC: колонка/размеры: Princeton SFC Diol (250×4,6) мм, 5 мкм.; CO₂, %: 70%; Соразтворитель, %: 30% (0,2% NH₃ в метаноле); скорость потока: 3 мл/мин; противодействие: 100 бар; время удерживания = 6,289 мин.

Примеры 16-1 и 16-2

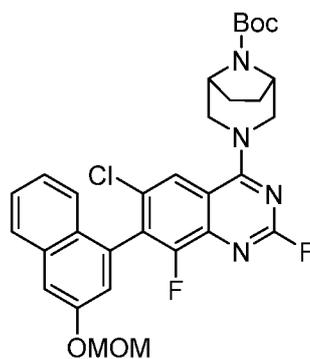
4-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



16-1 (Изомер 1)

16-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 16А: трет-бутил 3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

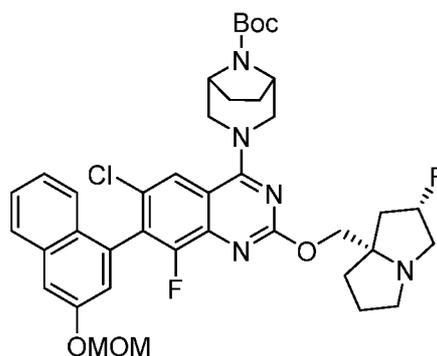


16А

[0379] К дегазированному раствору соединения по примеру 8А (1000 мг, 2,042 ммоль)) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1283 мг, 4,08 ммоль), Pd₂(dba)₃ (93 мг, 0,102 ммоль) и пентафенил(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (72,5 мг, 0,102 ммоль, QPhos, номер по каталогу: 312959-24-3). Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при 70°С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали хроматографией

на колонке с силикагелем, используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 1,591 ммоль, выход 78%) в виде бледно-коричневого твердого вещества LCMS (ESI) m/z : 597.2 $[M+H]^+$.

Получение промежуточного соединения 16B: трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

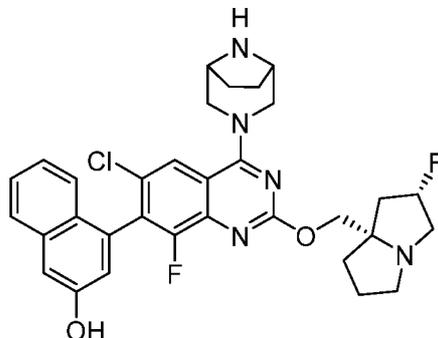


16B

[0380] К перемешиваемому раствору ((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (192 мг, 1,206 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaH (40,2 мг, 1,005 ммоль) при 0°C и суспензию перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси при 0°C добавляли трет-бутил 3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (400 мг, 0,670 ммоль) в THF (20 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Затем реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (10 мл), а затем сушили над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, элюируя 50-100% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (406 мг, 0,540 ммоль, выход 81%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 629.0 $[M+H]^+$.

Примеры 16-1 и 16-2

4-(2-{[(2S,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



16-1 (Изомер 1)

16-2 (Изомер 2)

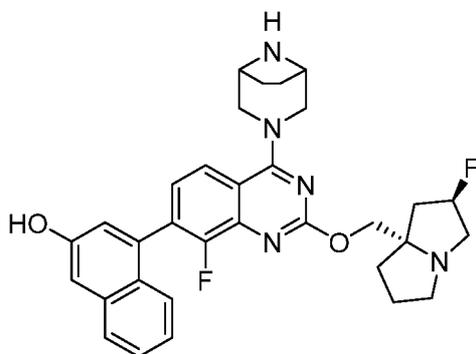
[0381] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (350 мг, 0,475 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли хлористый водород в диоксане (4 М, 2,377 мл, 9,51 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (Biotage, SiO₂, элюируя 3-5% метанолом в дихлорметане) с получением 4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (130 мг, 0,24 ммоль, выход 25%). Требуемое соединение подвергали разделению методом SFC (колонка: Cellulose-4 (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза - 0,5% изопропиламин в MeOH) с получением двух изомеров 4-(2-{[(2S,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (16-1, изомер 1, 50 мг, 0,079 ммоль, выход 17%) и (16-2, изомер 2, 54 мг, 0,085 ммоль, выход 19%).

[0382] 16-1, изомер 1: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 1.60 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.40 Гц, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.05 (d, J = 2.40 Гц, 1H), 5.28-5.41 (m, 1H), 4.55 (t, J = 14.80 Гц, 2H), 4.43 (d, J = 10.00 Гц, 1H), 4.31 (d, J = 10.00 Гц, 1H), 3.69-3.64 (m, 3H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.90 (dd, J = , Гц, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 5H), 1.22 (d, J = 6.40 Гц, 2H) ppm. LCMS (ESI) m/z: 592.2 [M+H]⁺.

[0383] 16-2, изомер 2: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, $J = 1.60$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J = 8.40$ Гц, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 2.40$ Гц, 1H), 5.28-5.41 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 14.80$ Гц, 2H), 4.43 (d, $J = 10.00$ Гц, 1H), 4.31 (d, $J = 10.00$ Гц, 1H), 3.69-3.64 (m, 3H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.90 (dd, $J =$, Гц, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 5H), 1.22 (d, $J = 6.40$ Гц, 2H) ppm. LCMS (ESI) m/z : 592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

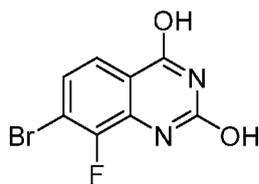
Пример 17-1

4-(2-{[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



17-1

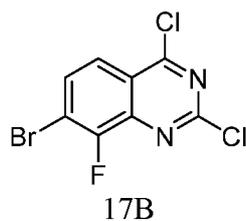
Получение промежуточного соединения 17А: 7-бром-8-фторхиназолин-2,4-диол



17А

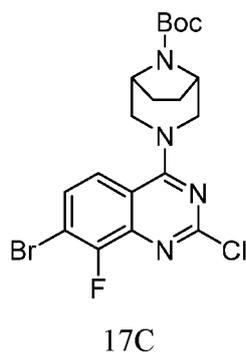
[0384] Смесь 2-амино-4-бром-3-фторбензойной кислоты (1,5 г, 6,41 ммоль) и мочевины (11,55 г, 192 ммоль) перемешивали при 200°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 80°C, добавляли воду (30 мл) при перемешивании и продолжали перемешивание в течение 1 ч при той же температуре. После фильтрации твердое вещество собирали и промывали горячей водой (30 мл x 2), сушили при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом (50 мл x 2) с получением 7-бром-8-фторхиназолин-2,4-диола (1,338 г, 5,17 ммоль, выход 81%). MS(ESI) m/z : 258.9, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение промежуточного соединения 17В: 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолин



[0385] К перемешиваемой суспензии 7-бром-8-фторхиназолин-2,4-диола (1,4 г, 5,40 ммоль) в POCl_3 (10,1 мл, 108 ммоль) добавляли DMF (0,021 мл, 0,270 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником (115°C) в течение 16 ч. Летучие вещества из реакционной смеси удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного твердого остатка, который растворяли в сухом дихлорметане (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (1,213 г, 4,10 ммоль, выход 76%). MS(ESI) m/z : 294.9, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

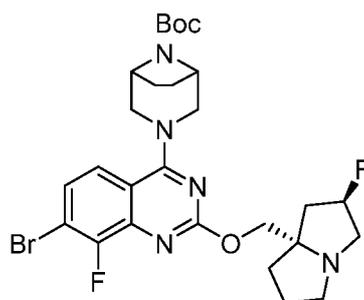
Получение промежуточного соединения 17C: трет-бутил 3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



[0386] К перемешиваемому раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (1,0 г, 3,38 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (1,77 мл, 10,14 ммоль) и 8-Вос-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан (1,076 г, 5,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества из реакционной смеси выпаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяли в этилацетате (100 мл). Органический слой промывали водой. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали методом ISCO (с применением колонки с силикагелем 40 г, предварительно обработанной 5% триэтиламин в петролейном эфире; используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил

3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,105 г, 2,342 ммоль, выход 69,3%). MS(ESI) m/z: 473.1, [M+H]⁺.

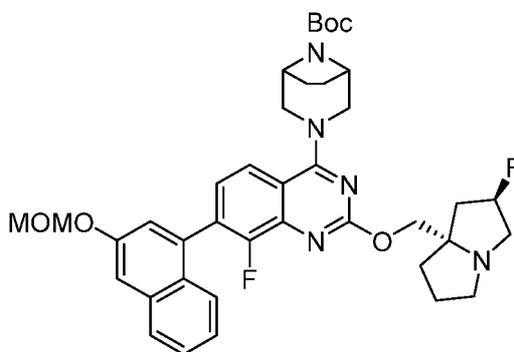
Получение промежуточного соединения 17D: трет-бутил 3-(2-{{(2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-7-бром-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



17D

[0387] К перемешиваемому раствору ((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метанола (0,157 г, 0,988 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия, 60% дисперсию в минеральном масле (0,079 г, 1,977 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутил 3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,3 г, 0,659 ммоль) (в 0,5 мл THF). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли несколько кусочков льда для гашения избытка NaH. Летучие вещества из реакционной смеси удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяли в этилацетате (50 мл). Органический слой промывали водой. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение очищали методом ISCO (с применением колонки с силикагелем 40 г, предварительно обработанной 5% триэтиламинем в петролейном эфире; используя 3-5% DCM/метанол) с получением трет-бутил 3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (312 мг, 0,525 ммоль, выход 80%). MS(ESI) m/z: 596.3, [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 17E: трет-бутил 3-(2-{[(2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-8-фтор-7-[3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

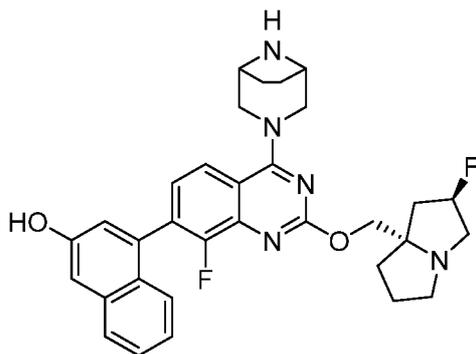


17E

[0388] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(7-бром-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолина-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,4 г, 0,673 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,254 г, 0,807 ммоль), водный карбонат натрия (1,0 мл, 2,018 ммоль), затем бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,047 г, 0,067 ммоль). Реакционную смесь продували N₂ в течение 5 минут и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который растворяли в этилацетате и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали методом ISCO (с применением колонки с силикагелем 40 г, предварительно обработанной 5% триэтиламинном в петролейном эфире; используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (355 мг, 0,506 ммоль, выход 75%). MS(ESI) m/z: 702.3, [M+H]⁺.

Пример 17-1

4-(2-{[(2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



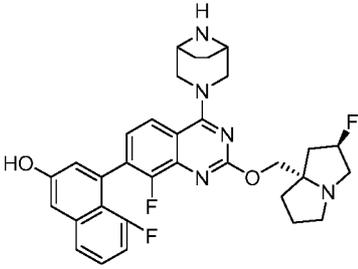
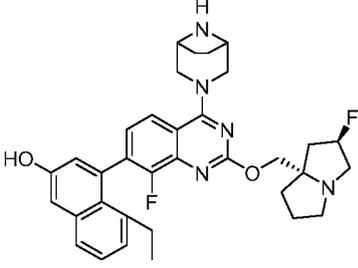
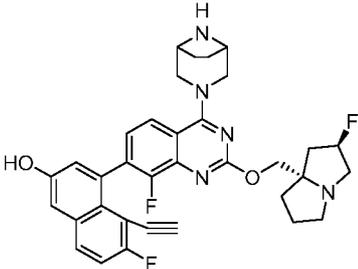
17-1

[0389] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,06 г, 0,085 ммоль) при 0°C добавляли 4N HCl (0,214 мл, 0,855 ммоль, в 1,4-диоксане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества из реакционной смеси удаляли при пониженном давлении (при более низкой температуре, ~30°C) и неочищенный остаток упаривали совместно с 1,4-диоксаном. Затем неочищенный остаток растворяли в 1,4-диоксане, добавляли триэтиламин и упаривали при пониженном давлении с получением грязно-белого твердого вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной HPLC [Метод HPLC: препаративная колонка: YMC EXRS (250×20×5), подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония в воде - 9,5; подвижная фаза В: ацетонитрил: метанол; градиент = 60-80% В за 13 минут; температура: 27°C; скорость потока: 20,0 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм] с получением 4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (7,0 мг, 0,012 ммоль, выход 14,4%). MS(ESI) m/z: 558.4, [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9.99 - 9.94 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 2H), 3.51-3.50 (m, 4H), 3.44 - 3.43 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 4H).

[0390] Соединения по примерам в таблице 6 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 17-1, из соответствующих исходных материалов..

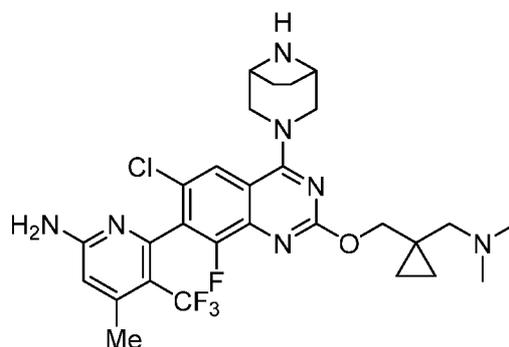
Таблица 6

| Номер | Структура | Название | LCMS | ¹ H ЯМР |
|-------|-----------|----------|------|--------------------|
|-------|-----------|----------|------|--------------------|

| примера | | | (M+H) ⁺ | |
|---------|---|--|--------------------|---|
| 17-2 |  | <p>4-(2-{{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-фторнафталин-2-ол</p> | 576.4 | <p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.77 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 4.00 (br d, J = 2.6 Гц, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 5H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 3.02 - 3.00 (m, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 4H).</p> |
| 17-3 |  | <p>4-(2-{{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этилнафталин-2-ол</p> | 586.30 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.13 - 3.08 (m, 3H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.70-1.65 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.4 Гц, 3H).</p> |
| 17-4 |  | <p>4-(2-{{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-</p> | 600.3 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7.98 (dd, J = 9.3, 5.9 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 5.66 - 5.47 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.38 (m,</p> |

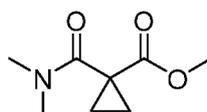
| | | | | |
|--|--|----------------------------------|--|--|
| | | ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол | | 2H), 4.21 (br d, J = 4.3 Гц, 2H), 3.92 - 3.70 (m, 7H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 2.00 (br s, 6H). |
|--|--|----------------------------------|--|--|

Примеры 18-1 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



18-1

Получение промежуточного соединения 18А: метил-1-(диметилкарбамоил)циклопропан-1-карбоксилат



18А

[0391] К раствору 1-(метоксикарбонил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (10 г, 69,4 ммоль), диметиламина гидрохлорида (11,32 г, 139 ммоль) и DIPEA (48,5 мл, 278 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли HOBT (15,94 г, 104 ммоль) и EDC (19,95 г, 104 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep® 80 г, 60-80% EtOAc - петролейный эфир, неактивный в УФ свете, слегка активен в KMnO₄) с образованием метил 1-(диметилкарбамоил)циклопропан-1-карбоксилата (8 г, 46,7 ммоль, выход 67,4%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР

(300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm = 3.73 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 2H).

Получение промежуточного соединения 18B:

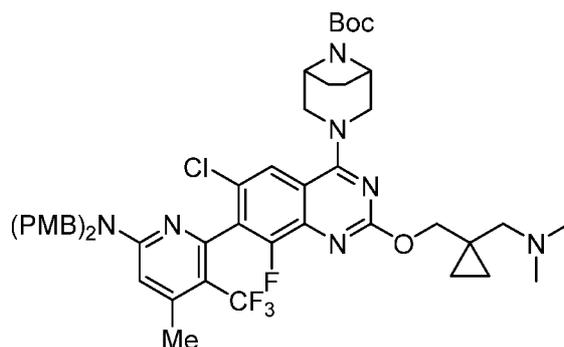
{1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанол



18B

[0392] К раствору метил 1-(диметилкарбамоил)циклопропан-1-карбоксилата (8 г, 46,7 ммоль) в THF (150 мл) медленно добавляли LiAlH₄ (2,4М раствор в THF) (38,9 мл, 93 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и гасили водой (20 мл), 10% раствором NaOH (40 мл) и водой (40 мл), и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением {1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанола (3,7 г, 28,6 ммоль, выход 61,3%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm = 5.30 - 4.15 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 0.54 - 0.47 (m, 2H), 0.39 - 0.32 (m, 2H).

Получение промежуточного соединения 18C: трет-бутил 3-[7-(6-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



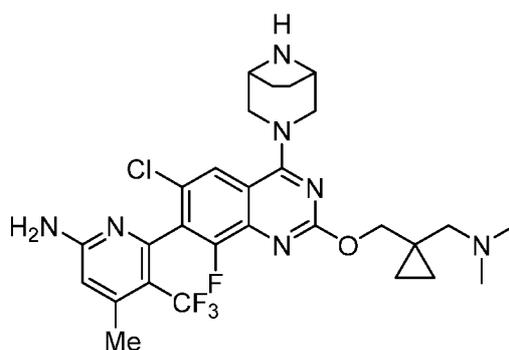
18C

[0393] К раствору {1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанола в THF (2 мл) при 0°C добавляли NaNH (29,1 мг, 0,727 ммоль) и перемешивали еще 30 мин. Затем добавляли промежуточное соединение 14I и постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои

промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep®, 40 г, 50-60% EtOAc - петролейный эфир) с получением трет-бутил 3-[7-(6-{бис[(4-метоксифенил)-метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (250 мг, 0,268 ммоль, выход 73,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS(ESI) m/z: 934.3 (M+H)⁺.

Примеры 18-1

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



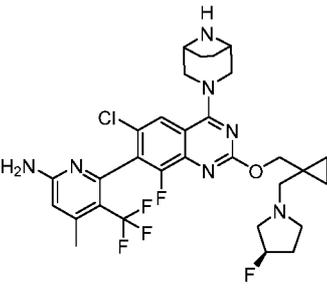
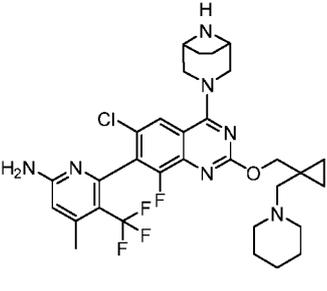
18-1

[0394] Перемешиваемый раствор TFA (3 мл, 38,9 ммоль) и триэтилсилана (1 мл, 6,26 ммоль) добавляли к трет-бутил 3-[7-(6-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (280 мг, 0,300 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь нагревали до 40°С и выдерживали при этой температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, дважды перегоняли с толуолом, нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной HPLC с получением 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (45 мг, 0,076 ммоль, выход 25,3%). MS(ESI) m/z: 594.4, [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm = 7.80 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.30 (br d, J = 11.9 Гц,

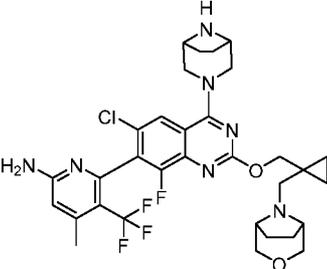
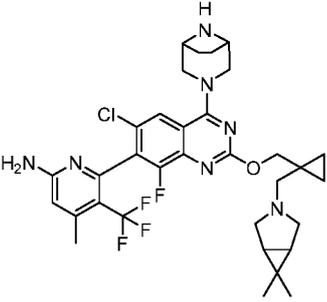
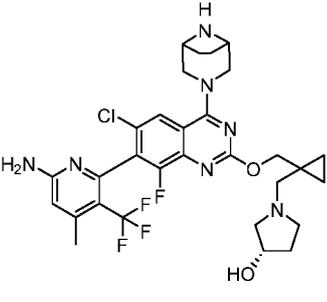
1H), 4.24 - 4.12 (m, 3H), 3.58 - 3.39 (m, 5H), 2.37 (br d, J = 1.4 Гц, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.70 - 1.56 (m, 4H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H). Условия препаративной HPLC: колонка/размеры: Kinetex EVO (250 X 4,6) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM бикарбонат аммония в воде – рН 9,5, подвижная фаза В: ACN:MeOH(1:1), скорость потока: 19 мл/мин; время удерживания = 13,184 мин.

[0395] Соединения по примерам в таблице 7 получали в соответствии с методиками, описанными для примера 18-1, из соответствующих исходных материалов.

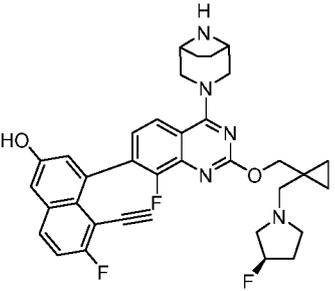
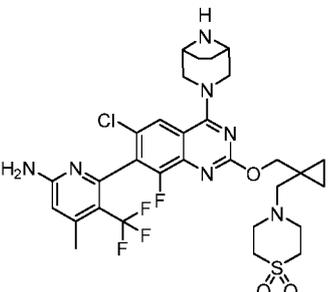
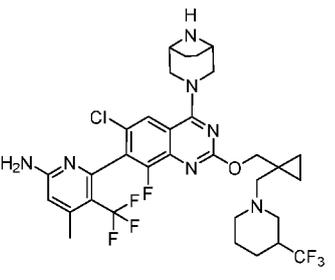
Таблица 7

| Номер примера | Структура | Название | LCMS (M+H) ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|---|--|-------------------------|--|
| 18-2 |  | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-фторпирролидин-1-ил}метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин | 638.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.28 - 5.02 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 5H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 0.62 (br s, 2H), 0.43 (br s, 2H). |
| 18-3 |  | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(пиперидин-1-ил)метил]циклопропил}-метокси)-хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин | 634.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 5H), 3.57 - 3.40 (m, 4H), 2.42 - 2.29 (m, 7H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 4H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 0.64 - 0.58 (m, 2H), 0.41 - 0.35 (m, 2H) |
| 18-4 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(морфолин-4- | 636.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.31 (br d, J = 11.5 Гц, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 2H), 4.21 |

| | | | | |
|------|--|---|--------|--|
| | | ил)метил]
циклопропил}-
метокси)-
хиназолин-7-ил}
-4-метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | | - 4.13 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 7H), 3.44 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 2.37 (br d, J = 1.5 Гц, 6H), 2.29 (d, J = 4.0 Гц, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.73 - 1.56 (m, 4H), 0.68 - 0.58 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H) |
| 18-5 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3
.2.1]октан-3-ил}
-8-
фтор-2-({1-[(3-
фторпиперидин-
1-ил)метил]-
циклопропил}-
метокси)-
хиназолин-7-ил}
-4-
метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | 652.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.66 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 4H), 3.58 - 3.43 (m, 5H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 6H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.54 (m, 5H), 1.52 - 1.31 (m, 2H), 0.69 - 0.59 (m, 2H), 0.45 - 0.34 (m, 2H) |
| 18-6 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло-
[3.2.1]октан-3-
ил}-8-фтор-2-[(1-
-[4-
(трифторметил)
пиперидин-1-
ил]метил}
циклопропил)
метокси]
хиназолин-7-ил}
-4-
метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | 702.25 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.78 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 4H), 3.54 - 3.40 (m, 4H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.38 - 2.34 (m, 4H), 2.33 - 2.28 (m, 4H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 5H), 1.40 - 1.34 (m, 1H), 0.71 - 0.53 (m, 2H), 0.46 - 0.27 (m, 2H). |
| 18-7 | | 4-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло
[3.2.1]октан-3-
ил}-8-
фтор-2-[(1-
-[(3R)-3-
фторпирролиди
н-1-
ил]метил}
циклопропил)
метокси] | 624.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 5.27 - 5.02 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, |

| | | | | |
|-------|---|---|-------|---|
| | | хиназолин-7-ил)
-5-
фторнафталин-2
-ол | | 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 0.62 (br s, 2H), 0.43 (br s, 2H). |
| 18-8 |  | 6-(6-хлор-4-{3,8-
-диазабицикло
[3.2.1]октан-3-
ил}-8-
фтор-2-{{1-({3-
окса-8-
азабицикло[3.2.
1]октан-8-
ил}метил)
циклопропил}
метокси}
хиназолин-7-ил)
-4-
метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | 662.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 3H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 7H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 2.39 - 2.35 (m, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 6H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H) |
| 18-9 |  | 6-(6-хлор-4-{3,8-
-диазабицикло
[3.2.1]октан-3-
ил}-2-
{[1-({6,6-
диметил-3-
азабицикло
[3.1.0]гексан-3-
ил}метил)
циклопропил}
метокси}-8-
фторхиназолин-
7-
ил)-4-метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | 660.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.79 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 5H), 3.55 (s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.56 - 2.53 (m, 2H), 2.44 - 2.31 (m, 5H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.15 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.41 - 0.34 (m, 2H) |
| 18-10 |  | (3S)-1-({1-[(7-
6-амино-4-
метил-3-
(трифторметил)
пиридин-2-ил]-6-
-хлор-4-{3,8-
диазабицикло
[3.2.1]октан-3-
ил}-8-
фторхиназолин-
2-
ил}окси)метил]
циклопропил}
метил) | 636.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.35 - 4.11 (m, 7H), 3.57 - 3.54 (m, 3H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 5H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 0.66 - 0.53 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H). |

| | | | | |
|-------|--|---|-------|--|
| | | пирролидин-3-ол | | |
| 18-11 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3S)-3-фторпирролидин-1-ил}метил} циклопропил) метокси] хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил) пиридин-2-амин | 638.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.29 - 5.02 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 3H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 5H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.48 (m, 4H), 0.62 (br s, 2H), 0.43 (br s, 2H). |
| 18-12 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-фторазетидин-1-ил)метил] циклопропил) метокси) хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил) пиридин-2-амин | 624.1 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.22 - 4.99 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 3H), 3.62 - 3.49 (m, 6H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.36 (br d, J = 1.4 Гц, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 0.55 - 0.49 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H). |
| 18-13 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил) метокси)-8-фтор хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил) пиридин-2-амин | 670.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.35 - 4.13 (m, 4H), 3.60 - 3.39 (m, 6H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.39 - 2.34 (m, 5H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.81 (m, 3H), 1.69 - 1.56 (m, 4H), 0.67 - 0.61 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H). |
| 18-14 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло [3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-метилморфолин-4-ил}метил} ил)метил] | 650.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.79 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.33 - 4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 8H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.37 (d, J = 1.5 Гц, 2H), 2.28 - |

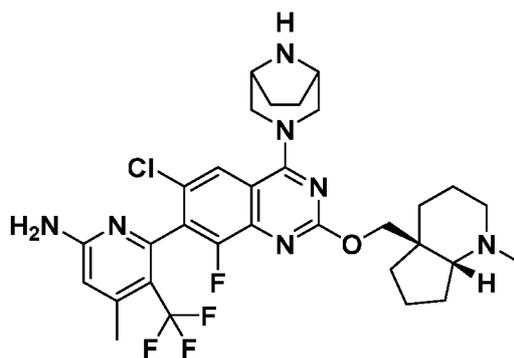
| | | | | |
|-------|---|--|-------|--|
| | | циклопропил)
метокси]
хиназолин-7-ил)
-4-метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | | 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 4H), 0.79 - 0.77 (m, 3H), 0.69 - 0.61 (m, 1H), 0.56 - 0.45 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 1H). |
| 18-15 |  | 4-(4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол | 614.0 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.30 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47(t, J = 9.0 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 5.27 - 5.02 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 4H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 0.62 (br s, 2H), 0.43 (br s, 2H). |
| 18-16 |  | 4-({1-[(7-[6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-2-ил)окси]метил}циклопропил)метил)-1λ ⁶ -тиоморфолин-1,1-дион | 684.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 3H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.61 (br d, J = 13.3 Гц, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 3.00 - 2.90 (m, 4H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 3H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.49 - 0.41 (m, 2H). |
| 18-17 |  | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил) | 702.4 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.67 - 3.44 (m, 6H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.37 (br d, J = 1.3 Гц, 3H), 2.35 - 2.34 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 5H), 0.70 - 0.59 (m, 2H), 0.46 - 0.35 (m, 2H). |

| | | | | |
|-------|--|---|-------|---|
| 18-18 | | пиридин-2-амин
6-(6-хлор-4-
{3,8-диазабицикло
ло[3.2.1]октан-3-
ил}-8-
фтор-2-[(1-{[3-(
трифторметил)
пиперидин-1-
ил]метил}
циклопропил
метокси]
хиназолин-7-ил)
-4-метил-5-(три
фторметил)
пиридин-2-амин | 702.4 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-
d ₆) δ ppm: 7.79 (d, J = 1.0
Гц, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s,
1H), 4.35 - 4.12 (m, 5H), 3.56
- 3.42 (m, 6H), 3.14 - 3.06 (m,
1H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.43
- 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.35 (m,
3H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 1.87
- 1.76 (m, 3H), 1.62 (br d, J =
8.4 Гц, 3H), 1.66 - 1.56 (m,
2H), 0.69 - 0.61 (m, 2H), 0.44
- 0.37 (m, 2H). |
| 18-19 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло
[3.2.1]октан-3-и
л}-8-
фтор-2-({1-[(3-
метоксипиперид
ин-1-
ил)метил]
циклопропил}
метокси)
хиназолин-7-ил)
-4-метил-5-(три
фторметил)
пиридин-2-амин | 664.5 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-
d ₆) δ ppm: 7.79 (s, 1H), 6.83
(s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.34 -
4.12 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m,
5H), 3.17 (br s, 4H), 3.14 -
3.07 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m,
1H), 2.39 - 2.35 (m, 4H), 2.31
- 2.27 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m,
4H), 1.06 - 0.98 (m, 4H), 0.67
- 0.58 (m, 2H), 0.43 - 0.35 (m,
2H) |
| 18-20 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло
[3.2.1]октан-3-и
л}-8-фтор-2-({
1-[(3-метоксипи
перидин-1-
ил)метил]цикло
пропил}
метокси)хиназо
лин-7-ил)-4-
метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин | 664.5 | ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-
d ₆) δ ppm: 7.79 (s, 1H), 6.83
(s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.33 -
4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m,
2H), 3.55 - 3.41 (m, 6H), 3.18
- 3.16 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m,
1H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.38
- 2.34 (m, 4H), 2.30 - 2.24 (m,
2H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.61
(br d, J = 2.1 Гц, 3H), 1.26 -
1.21 (m, 1H), 1.17 - 1.14 (m,
1H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.66
- 0.57 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m,
2H). |

| | | | | |
|-------|--|--|-------|---|
| 18-21 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(2R,5S)-2,4,5-триметилпиперазин-1-ил}метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин | 677.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.88 - 7.81 (m, 1H), 6.89 (br s, 2H), 6.49 (br s, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.21 - 4.13 (m, 5H), 3.73 - 3.70 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 5H), 1.26 - 1.20 (m, 6H), 1.17 - 1.13 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 3H), 0.66 - 0.55 (m, 2H), 0.47 - 0.27 (m, 2H). |
| 18-22 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-[(1-{{(2R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил}метил}циклопропил)метокси]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин | 663.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.78 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.57 (br d, J = 10.5 Гц, 1H), 4.28 (br d, J = 12.0 Гц, 1H), 4.19 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 3.88 (br d, J = 10.8 Гц, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 5H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 5H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 4H), 0.85 (d, J = 6.3 Гц, 3H), 0.68 - 0.60 (m, 1H), 0.57 - 0.50 (m, 1H), 0.46 (s, 1H), 0.34 - 0.27 (m, 1H). |
| 18-23 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-((1-[(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил]циклопропил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин | 662.3 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.80 - 7.77 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 3H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 4H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.16 - 1.10 (m, 2H), 0.82 (s, 6H), 0.64 - 0.58 (m, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 2H). |

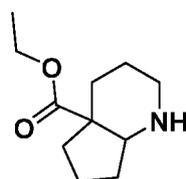
Пример 19-1

6-(2-{{(4aS,7aR)-1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



19-1

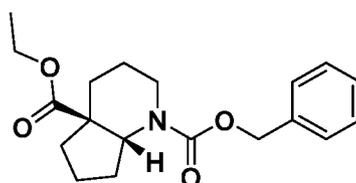
Получение промежуточного соединения 19А: этил октагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилат



19A

[0396] Промежуточное соединение 19А получали в соответствии с методикой, описанной в Molecules 2017, 22:827, соединение 25а.

Получение промежуточного соединения 19В1, 19В2, 19В3, 19В4: 1-бензил 4а-этил (4аS,7аR)-гексагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилат (пик 2).



19B1, 19B2, 19B3, 19B4

[0397] К раствору этил октагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилата (1,7 г, 8,62 ммоль) и ТЕА (2,402 мл, 17,23 ммоль) в THF (10 мл) добавляли N-(бензилоксикарбонил)сукцинимид (1,718 г, 6,89 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 15 мл). Слой этилацетата сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии методом ISCO (силикагель/DCM-20% MeOH/DCM, градиент от 100:0 до 50:50) с получением 1-бензил 4а-этил гексагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилата (2,20 г, 6,64

ммоль, выход 77%). 1-Бензил 4а-этил гексагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилат (2,20 г) подвергали хиральному разделению методом SFC [колонка: Cellulose-4 (5*25 см, 5 мкм), метод = CO₂/IPA:гептан (1:3) с 0,1% гидроксидом аммиака. 320 мл/мин] с получением:

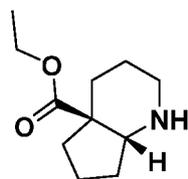
[0398] Пика 1 (19В1): 1-бензил 4а-этил гексагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилат (625 мг, 1,792 ммоль, выход 20,79%). LCMS (ESI) m/z: 332.3 [M+H]⁺ LC время удерживания: 1,05 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: АСN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).). ¹Н ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.17 (br s, 2H), 4.13 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.15 (br d, J=10.8 Гц, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 4H), 0.98 - 0.68 (m, 1H).

[0399] Пика 2 (19В2): 1-бензил 4а-этил (4аS,7аR)-гексагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилат (640 мг, 1,835 ммоль, выход 21,29%). LCMS (ESI) m/z: 332.3 [M+H]⁺ LC время удерживания: 1,05 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: АСN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).). ¹Н ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.17 (br s, 2H), 4.13 (br d, J=6.4 Гц, 2H), 2.86 (br s, 1H), 2.15 (br d, J=10.8 Гц, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.58 - 1.42 (m, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 4H), 0.98 - 0.68 (m, 1H)

[0400] Пика 3 (19В3): 1-бензил 4а-этил гексагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилат (130 мг, 0,373 ммоль, выход 4,32%). LCMS (ESI) m/z: 332.3 [M+H]⁺ LC время удерживания: 1,05 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: АСN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм).). ¹Н ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.18 - 5.10 (m, 2H), 4.38 (ddd, J=13.4, 2.5, 1.4 Гц, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 2.88 (dd, J=12.8, 7.0 Гц, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (dt, J=13.1, 2.7 Гц, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2 Гц, 3H).

[0401] Пика 4 (19B4): 1-бензил 4а-этил гексагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилат (141 мг, 0,404 ммоль, выход 4,69%). LCMS (ESI) m/z: 332.3 [M+H]⁺ LC время удерживания: 1,05 мин (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: АСN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.18 - 5.10 (m, 2H), 4.38 (ddd, J=13.4, 2.5, 1.4 Гц, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 2.88 (dd, J=12.8, 7.0 Гц, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 2.42 (dt, J=13.1, 2.7 Гц, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.46 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2 Гц, 3H).

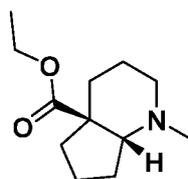
Получение промежуточного соединения 19С-: этил (4аS,7аR)-октагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилат



19С

[0402] Смесь 1-бензил 4а-этил (4аS,7аR)-гексагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилата - промежуточного соединения 19В2 (640 мг, 1,931 ммоль) и 10% Pd-С (103 мг, 0,097 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали под давлением водорода 1 атм в течение 18 часов. Pd/С отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного этил (4аS,7аR)-октагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилата (385 мг, 1,854 ммоль, выход 96%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4.17 (dtt, J=10.6, 7.1, 3.6 Гц, 2H), 3.57 (t, J=6.1 Гц, 1H), 2.90 (ddd, J=13.0, 7.7, 3.7 Гц, 1H), 2.71 (ddd, J=13.0, 7.0, 3.6 Гц, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.84 - 1.62 (m, 7H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3H).

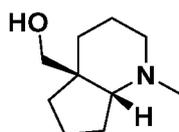
Получение промежуточного соединения 19D: этил (4аS,7аR)-1-метилоктагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилат



19D

[0403] К раствору этил (4aS,7aR)-октагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-карбоксилата (385 мг, 1,952 ммоль) и раствору формальдегида, 37 масс.% в H₂O (176 мг, 5,85 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (123 мг, 1,952 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь концентрировали. Смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (2×5 мл). Слой этилацетата сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил (4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-карбоксилата (380 мг, 1,798 ммоль, выход 92%). ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.29 (t, J=6.4 Гц, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.60 (m, 8H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 3H).

Получение промежуточного продукта 19E: ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанол

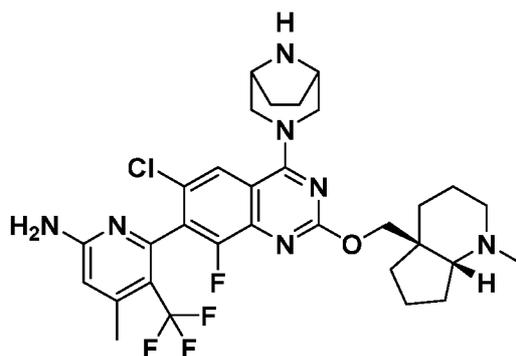


19E

[0404] К раствору этил (4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-карбоксилата (380 мг, 1,798 ммоль) в безводном THF (2,0 мл) добавляли 1,0 M раствор алюмогидрида лития в THF (4496 мкл, 4,50 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К смеси по каплям добавляли рассол (0,3 мл). К смеси добавляли EtOAc (5,0 мл). Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанола (327 мг, 1,739 ммоль, выход 97%). ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 3.69 - 3.62 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.6 Гц, 1H), 2.51 (td, J=11.1, 3.4 Гц, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 6H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.39 - 1.33 (m, 1H).

Пример 19-1

6-(2-{{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



19-1

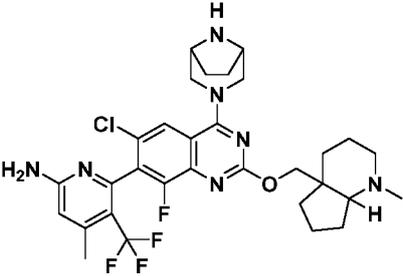
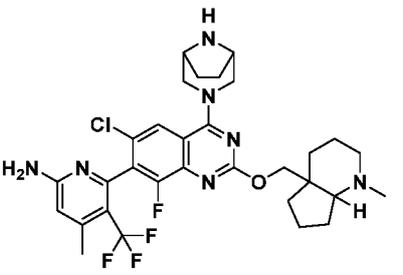
[0405] К раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 14I, 20 мг, 0,024 ммоль) и ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанола (промежуточное соединение 19E, 4,10 мг, 0,024 ммоль) в безводном THF (1,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли 1,0 М раствор LiHMDS в THF (36,4 мкл, 0,036 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов. Затем смесь разбавляли DMF (1 мл) и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex, Luna, 5 микрон, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100%B за 30 мин, А = H₂O/ACN/TFA(90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA(10:90:0,1)) с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Смесь трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата, воды (1 капля), триэтилсилана (1 капля) и TFA (1,5 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex, Luna, 5 микрон, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 30 минут, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Чистые фракции загружали в смешанный катионный полимерный картридж Oasis MCX (150 мг), картридж промывали метанолом (30 мл) и продукт элюировали 0,1 N аммиаком в метаноле (5,0 мл). Аммиачный элюент концентрировали. Чистый продукт лиофилизировали с помощью ACN/H₂O (1:1, 5 мл) с получением 6-(2-(((4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)-6-хлор-4-{3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)-пиридин-2-амин (8,67 мг, 0,013 ммоль, выход 53,6%) в виде белого порошка. LCMS (ESI) m/z: 635 [M+H]⁺ LC время удерживания: 0,74 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: АСN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). ¹H ЯМР (499 МГц, МЕТНАНОL-d₄) δ 7.85 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 3H), 4.24 (d, J=10.7 Гц, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 2.89 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.47 (d, J=1.3 Гц, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 12H), 1.63 - 1.52 (m, 1H).

[0406] Соединения, представленные в таблице 8, могут быть получены из промежуточного соединения 19В в соответствии с методиками, описанными в примере 19-1.

Таблица 8

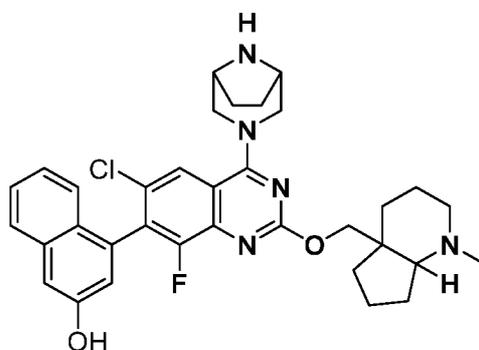
| Номер примера | Структура | Название | MS m/z: [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---|-----------|---|----------------------------|---|
| 19-2
Из промежуточного соединения 19В1 | | 6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин | 635 | ¹ H ЯМР (499 МГц, МЕТНАНОL-d ₄) δ 7.85 (d, J=1.5 Гц, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.24 (d, J=10.7 Гц, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 2.90 (br s, 1H), 2.68 (br t, J=7.7 Гц, 1H), 2.47 (d, J=1.2 Гц, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 12H), 1.63 - 1.51 (m, 1H) |

| | | | |
|--|---|--|---|
| <p>19-3
Из
промеж
уточног
о
соедине
ния
19В3</p> |  | <p>6-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]
октан-3-ил}-8-фтор-2-
({1-метил-октагидро-
1H-
циклопента[b]пиридин
-4a-
ил}метокси)хиназолин
-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин</p> | <p>635</p> <p>¹H ЯМР (499
МГц,
METHANO
L-d₄) δ 7.84
(d, J=1.5 Гц,
1H), 6.62 (s,
1H), 4.82 -
4.76 (m, 1H),
4.53 (br d,
J=12.5 Гц,
1H), 4.47 (br
d, J=11.8 Гц,
1H), 4.23 (d,
J=11.8 Гц,
1H), 3.70 -
3.55 (m, 4H),
3.37 - 3.34
(m, 1H), 3.00
(br d, J=8.9
Гц, 1H), 2.47
(d, J=1.3 Гц,
3H), 2.37 -
2.26 (m, 1H),
2.22 (s, 2H),
2.15 (ddd,
J=12.6, 8.9,
1.8 Гц, 1H),
2.04 - 1.70
(m, 10H),
1.64 - 1.53
(m, 2H), 1.25
(br d, J=9.5
Гц, 1H), 1.15
- 1.06 (m,
1H)</p> |
| <p>19-4
Из
промеж
уточног
о
соедине
ния
19В4</p> |  | <p>6-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]
октан-3-ил}-8-фтор-2-
({1-метил-октагидро-
1H-
циклопента[b]пиридин
-4a-
ил}метокси)хиназолин
-7-ил)-4-метил-5-
(трифторметил)
пиридин-2-амин</p> | <p>635</p> <p>¹H ЯМР (499
МГц,
METHANO
L-d₄) δ 7.84
(s, 1H), 6.62
(s, 1H), 4.82
- 4.74 (m,
1H), 4.50 (br
t, J=11.1 Гц,
2H), 4.25 (d,
J=11.2 Гц,
1H), 3.69 -
3.57 (m, 4H),</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.47 (d, J=1.3 Гц, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.15 (ddd, J=12.6, 9.0, 1.8 Гц, 1H), 2.01 - 1.80 (m, 8H), 1.77 (br dd, J=8.5, 1.7 Гц, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.25 (br d, J=9.7 Гц, 1H), 1.15 - 1.07 (m, 1H) |
|--|--|--|--|---|

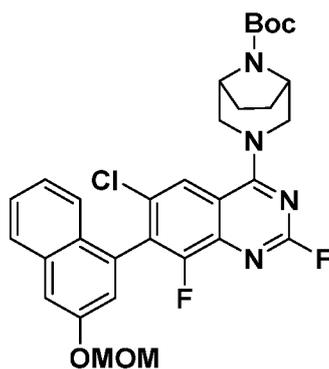
Пример 20-1

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил} метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



20-1

Получение промежуточных соединений 20А (Изомер 1) и 20В (Изомер 2): трет-бутил 3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



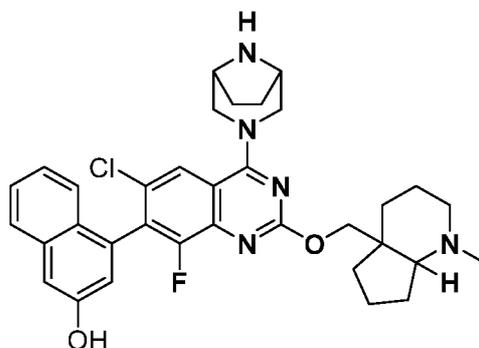
20A (Изомер 1)

20B (Изомер 2)

[0407] Промежуточное соединение 16A подвергли очистке методом SFC для разделения атропных изомеров (колонка: Chiralpak ADH (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза - 30% изопропанол), где пик-1 (промежуточное соединение 20A) элюировался через 2,72 мин (230 мг, 46%); LCMS (ESI) m/z: 597.2 [M+H]⁺ и пик-2 (промежуточное соединение 20B) элюировался через 5,47 мин (205 мг, 41%); LCMS (ESI) m/z: 597.2 [M+H]⁺.

Пример 20-1

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4а-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



20-1

[0408] К раствору трет-бутил 3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 20A, 20 мг, 0,033 ммоль) и ((4aR,7aS)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4а-ил)метанола (промежуточное соединение 19B1, 5,67 мг, 0,033 ммоль) в безводном THF (1,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли раствор 1,0 М LiHMDS в THF (50,2 мкл, 0,050 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов. Затем смесь разбавляли DMF (1 мл) и неочищенный

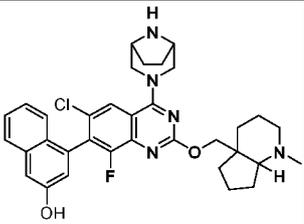
продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex, Luna, 5 микрон, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100%В за 30 мин, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)) с получением желаемого продукта. Смесь полученного выше соединения, воды (1 капля), триэтилсилана (1 капля) и TFA (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex, Luna, 5 микрон, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 30 минут, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Чистые фракции загружали в катионный полимерный картридж Oasis MCX смешанного типа (150 мг), картридж промывали метанолом (30 мл) и продукт элюировали 0,1 N аммиаком в метаноле (5,0 мл). Аммиачный элюент концентрировали. Чистый продукт лиофилизировали из ACN/H₂O (1:1, 5 мл) с получением 4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метилоктагидро-1Н-циклопента[b]-пиридин-4а-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (3,33 мг, 5,25 мкмоль, выход 15,68%) в виде белого порошка. LCMS (ESI) m/z: 603 [M+H]⁺ LC Время удерживания: 0,75 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В : ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS and UV (220 нм). ¹H ЯМР (499 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 7.97 (d, J=1.5 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.43 (ddd, J=8.2, 6.6, 1.4 Гц, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 4.30 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 3.08 - 2.32 (m, 5H), 2.04 - 1.56 (m, 14H), 0.12 (s, 1H).

[0409] Соединения в таблице 9 получали в соответствии с методиками, приведенными для примера 20-1, и с использованием соответствующего промежуточного соединения из 19В.

Таблица 9

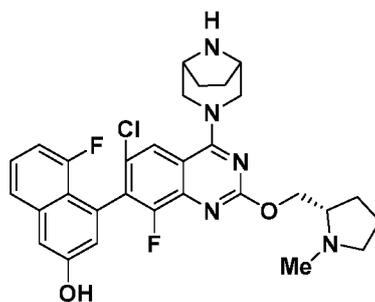
| Номер примера | Структура | Название | MS
m/z:
[M+H]
+ | ¹ H ЯМР |
|---|-----------|---|--------------------------|--|
| 20-2
Из
промежуточног
о соединения
19В2 | | 4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1Н-циклопента[b]пириди-н-4а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8- | 603 | ¹ H NMR (499 MHz, METHANO L-d ₄) δ 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, |

| | | | | |
|--|--|--|------------|--|
| | | <p>диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол</p> | | <p>J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J=8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.12 (m, 3H), 7.05 (d, J=2.5 Hz, 1H), 4.54 (br d, J=10.7 Hz, 3H), 4.24 (d, J=10.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 2.87 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 4H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 12H), 1.57 (td, J=8.7, 4.1 Hz, 1H)</p> |
| <p>20-3
Из промежуточног о соединения 19В3</p> | | <p>4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-((1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол</p> | <p>603</p> | <p>¹H NMR (499 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J=8.2, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.24 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 4H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.24 -</p> |

| | | | | |
|---|---|--|-----|---|
| | | | | 2.14 (m, 3H),
2.03 - 1.81
(m, 8H), 1.80
- 1.73 (m,
1H), 1.64 -
1.53 (m, 2H),
1.37 - 1.21
(m, 1H), 1.11
(td, J=12.5,
3.6 Hz, 1H) |
| 20-4
Из
промежуточног
о соединения
19В4 |  | 4-(6-хлор-4-{3,8-
диазабицикло[3.2.1]
октан-3-ил}-8-фтор-2-
({1-метилоктагидро-
1H-циклопента
[b]пиридин-4а -
ил} метокси)
хиназолин-7-
ил)нафталин-2-ол | 603 | ¹ H NMR
(499 MHz,
METHANO
L-d ₄) δ 7.96
(s, 1H), 7.76
(d, J=8.2 Hz,
1H), 7.42
(ddd, J=8.2,
6.8, 1.1 Hz,
1H), 7.29 -
7.18 (m, 3H),
7.05 (s, 1H),
4.81 - 4.73
(m, 1H), 4.61
- 4.50 (m,
2H), 4.25 (d,
J=11.0 Hz,
1H), 3.71 -
3.60 (m, 4H),
2.99 (br d,
J=8.8 Hz,
1H), 2.32 (br
d, J=13.1 Hz,
1H), 2.24 -
2.14 (m, 3H),
2.05 - 1.71
(m, 10H),
1.64 - 1.52
(m, 2H), 1.37
- 1.21 (m,
1H), 1.16 -
1.07 (m, 1H) |

Примеры 21-1 и 21-2

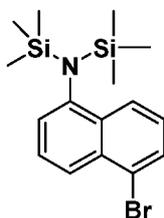
4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол



21-1 (Изомер 1)

21-2 (Изомер 2)

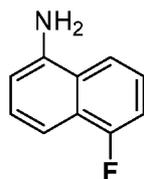
Получение промежуточного соединения 21A: N-(5-бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина



21A

[0410] К перемешиваемому раствору 5-бромнафталин-1-амина (40 г, 180 ммоль) в безводном THF (650 мл) в атмосфере N₂ при -78°C по каплям добавляли LiHMDS (1M раствор в THF, 396 мл, 396 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до 20°C в течение 30 мин, а затем снова охлаждали до -78°C. К реакционной смеси при -78°C по каплям добавляли раствор TMSCl (48,3 мл, 378 ммоль) в безводном THF и медленно нагревали до 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток растворяли в гексане (100 мл) и фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде красного масла, которое очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200) с использованием петролейного эфира в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением N-(5-бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина (61 г, 166 ммоль, выход 92%) в виде коричневой жидкости. LCMS (ESI) m/z: 366.45 [M+H]⁺.

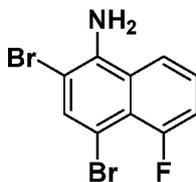
Получение промежуточного соединения 21B: 5-фторнафталин-1-амин



21B

[0411] К перемешиваемому раствору N-(5-бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-N-(триметилсилил)силанамина (100 г, 273 ммоль) в безводном THF (1400 мл) в атмосфере N₂ при температуре -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (164 мл, 409 ммоль) в течение 30 мин. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, а затем по каплям при -78°C в течение 20 минут добавляли раствор N-фторбензолсульфонимида (138 г, 437 ммоль) в безводном THF (400 мл). Полученную реакционную смесь медленно нагревали до 20°C и выдерживали в течение 1 ч, разбавляли ледяной водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 800 мл). Экстрагированные органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200), используя 10-20% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением получистого соединения, которое далее очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, используя 80% ацетонитрила в 0,01% формиате аммония в воде. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 5-фторнафталин-1-амина (20 г, 115 ммоль, выход 42,3%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 162.19 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 21C: 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амин

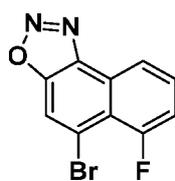


21C

[0412] К перемешиваемому раствору 5-фторнафталин-1-амина (40 г, 228 ммоль) в уксусной кислоте (800 мл) при 0°C осторожно добавляли бром (25,9 мл, 502 ммоль) в течение 30 мин, и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали уксусной кислотой (2x200 мл). Остаток суспендировали в 10% растворе NaOH (600 мл) и фильтровали.

Осадок на фильтре промывали водой (200 мл) и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амин (66 г, 170 ммоль, выход 74,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS (ESI) m/z: 319.98 [M+H]⁺.

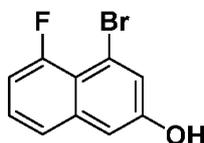
Получение промежуточного соединения 21D: 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол



21D

[0413] К перемешиваемому раствору 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амин (66 г, 170 ммоль) в уксусной кислоте (1000 мл) добавляли пропионовую кислоту (136 мл, 1815 ммоль) при 0°C. Через 10 мин к реакционной смеси порциями при 0°C добавляли нитрит натрия (17,56 г, 255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, нагревали до 25°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (2000 мл), перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2 x 500 мл) и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола (40 г, 118 ммоль, выход 69%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки. LCMS (ESI) m/z: 265.9 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 21E: 4-бром-5-фторнафталин-2-ол

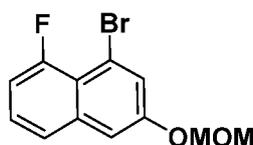


21E

[0414] К перемешиваемому раствору 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола (40 г, 118 ммоль) в этаноле (500 мл) и тетрагидрофуране (250 мл) при 0°C в атмосфере азота порциями добавляли NaBH₄ (8,91 г, 235 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 30 мин и затем нагревали до 25°C. Реакционную смесь осторожно гасили водным раствором хлорида аммония (20

мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Суспензию экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл), объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-5-фторнафталин-2-ола (30 г, 86 ммоль, выход 73%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) m/z: 241.08 [M+H]⁺.

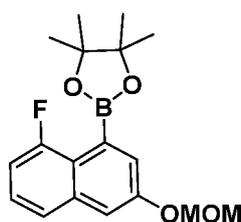
Получение промежуточного соединения 21F: 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин



21F

[0415] К перемешиваемому раствору 4-бром-5-фторнафталин-2-ола (30 г, 86 ммоль) и DIPEA (22,50 мл, 129 ммоль) в безводном дихлорметане (300 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли MOM-Cl (7,83 мл, 103 ммоль) в течение 10 мин. Полученной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (500 мл) и экстрагировали DCM (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталина (20,5 г, 68,3 ммоль, выход 80%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 285.01 [M+H]⁺.

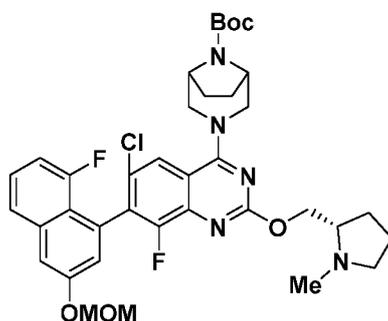
Получение промежуточного соединения 21G: 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин



21G

[0416] К дегазированному раствору 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталина (15 г, 50,0 ммоль), бис-пинаколатодибора (25,4 г, 100 ммоль) и ацетата калия (14,72 г, 150 ммоль) в безводном толуоле (300 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (3,66 г, 5,00 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере. Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 2-4% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой смолы, которую затем очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, используя 80% ацетонитрила в 0,01% формиате аммония в воде в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (9 г, 26,6 ммоль, выход 53,2%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 332.1 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.52 (d, J = 0.80 Гц, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 1.20, 7.60 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.46 (s, 12H) ppm.

Получение промежуточного соединения 21H: трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



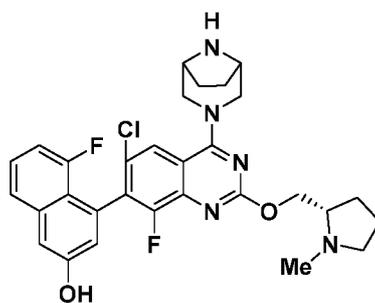
21H

[0417] К дегазированному раствору трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (промежуточное соединение 6B, 588 мг, 1,005 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (1 мл) добавляли 2-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (668 мг, 2,011 ммоль), карбонат цезия (655 мг, 2,011 ммоль) и SPhos Pd-G3 (15,69 мг, 0,020 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при 70°C в течение 16 часов. Реакционному сосуду давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на колонке с нейтральным оксидом алюминия в EtOAc с получением требуемого продукта трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (321 мг, 41%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 710.2 [M+H]⁺.

Примеры 21-1 и 21-2

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2(S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол



21-1 (Изомер 1)

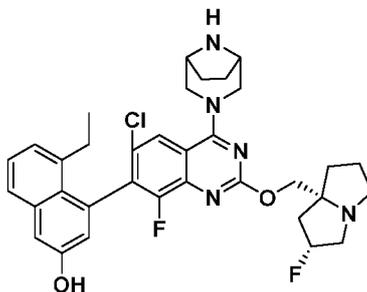
21-2 (Изомер 2)

[0418] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (293 мг, 0,413 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (1,031 мл, 4,13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение следующих 2 ч с последующим концентрированием при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (Biotage, sfar KP-амино), элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире) с получением 4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ола (110 мг). Соединение подвергли разделению с использованием SFC (колонка: Cellulose-4 (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза - 0,2% аммиака в Methanol_40_5.lcd, время анализа: 25,00, скорость

потока: 3,0000 мл/мин, соразтворитель: 40,0%), где пик-1 (21-1) элюировался при времени удерживания = 10,683 мин. (13,0 мг, 0,02 ммоль, выход 5,12%). LCMS (ESI) m/z: 566.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7.88 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.58(d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.90 (dd, J = 13.2 и 7.6 Гц, 1H), 4.52-4.42 (m, 4H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.87-1.31 (m, 6 H) ppm. Пик-2 (21-2) элюировался при комнатной температуре = 11.79 (12 мг, 0,02 ммоль, 4,78 %) LCMS (ESI) m/z: 566.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7.88 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.58(d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, J = 2.4 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.90 (dd, J = 13.2 и 7.6 Гц, 1H), 4.52-4.42 (m, 4H), 3.64-3.50 (m, 4H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.87-1.31 (m, 6 H) ppm.

Примеры 22-1 и 22-2

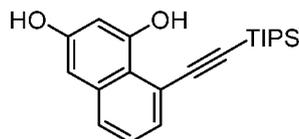
4-(2-{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3 -ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол



22-1 (Изомер 1)

22-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 22А: 8-((трипропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол

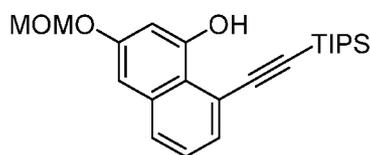


22А

[0419] К перемешиваемому раствору нафталин-1,3-диола (20 г, 125 ммоль), бромэтинил)трипропилсилана (34,3 г, 131 ммоль) и ацетата калия (24,51 г, 250 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (200 мл) добавляли димер дихлор(пцимол)рутений(II) (7,65 г, 12,49 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь

перемешивали в течение 12 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит. Слой целита промывали EtOAc (2×100 мл), фильтрат объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 12-15% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (30 г, 85 ммоль, выход 67,7%). LCMS (ESI) m/z: 341.55 [M+H]⁺.

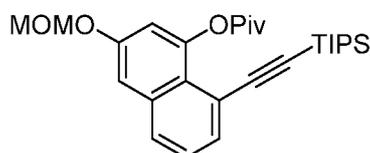
Получение промежуточного соединения 22В: 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол



22В

[0420] К перемешиваемому раствору 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (25 г, 73,4 ммоль) в безводном DCM (300 мл) в атмосфере азота добавляли DIPEA (38,5 мл, 220 ммоль) при -10°C. Через 10 минут к реакционной смеси по каплям в течение 20 минут в атмосфере азота добавляли MOM-Cl (6,13 мл, 81 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакционную смесь разбавляли 100 мл DCM и промывали 200 мл рассола. Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (21 г, 53,5 ммоль, выход 72,9%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 385.60 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 22С: 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалат.



[0421] К перемешиваемому раствору 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (20 г, 52,0 ммоль), TEA (21,75 мл, 156 ммоль), DMAP (1,271 г, 10,40 ммоль) в безводном DCM (200 мл) при -10°C в атмосфере азота добавляли по каплям в течение 10 мин пивалоилхлорид (12,80 мл, 104 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь затем разбавляли 200 мл DCM и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 10-15% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалата (23 г, 49,1 ммоль, выход 94%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 469.2 [M+H]⁺.

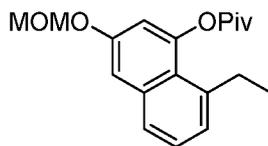
Получение промежуточного соединения 22D: 8-этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-



[0422] К перемешиваемому раствору 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалата (12 г, 25,6 ммоль) в безводном DMF (130 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли безводный CsF. (27,2 г, 179 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 5-8% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (7 г, 20,62 ммоль, выход 81%). LCMS (ESI) m/z: 313.3 [M+H]⁺.

Получение промежуточного продукта 22E: 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-

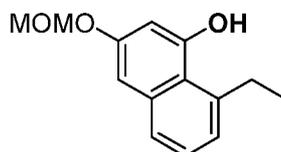
илпивалат



22E

[0423] К перемешиваемому раствору 8-этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (7 г, 22,41 ммоль) в безводном метаноле (70 мл) добавляли Pd/C (1,4 г, 13,16 ммоль) при 25°C. Суспензию дегазировали при пониженном давлении и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при 25°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 15-20% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (6,56 г, 17,83 ммоль, выход 80%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 316.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 22F: 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол

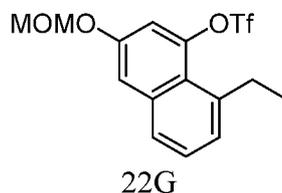


22F

[0424] К перемешиваемому раствору 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (10 г, 31,6 ммоль) в смеси THF:вода:MeOH (5:1:5) добавляли безводный LiOH (1,135 г, 47,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 25-30% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этил-3-

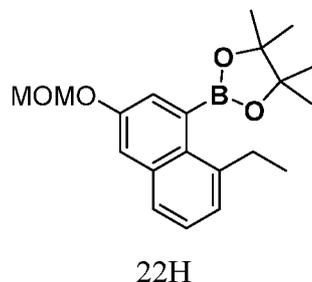
метоксиметокси)нафталин-1-ола (6 г, 25,8 ммоль, выход 82%). LCMS (ESI) m/z: 233.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного продукта 22G: 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфонат



[0425] К перемешиваемому раствору 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (3 г, 12,92 ммоль) и DIPEA (22,50 мл, 129 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) при -40°C в атмосфере азота добавляли по каплям Tf₂O (2,182 мл, 12,92 ммоль). Полученной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (500 мл) и экстрагировали DCM (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на колонке (Silicagel 100-200), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфоната (3,5 г, 9,03 ммоль, выход 69,9%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 365.3 [M+H]⁺.

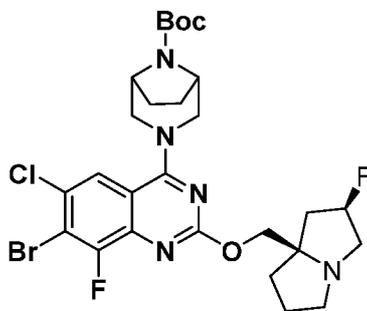
Получение промежуточного соединения 22H: 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[0426] К перемешиваемому раствору 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфоната (7,4 г, 20,31 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли биспинакалатоборан (12,89 г, 50,8 ммоль) и ацетат калия (5,98 г, 60,9 ммоль). Смесь дегазировали и продували азотом в течение 5 мин и добавляли PdCl₂(dppf) (1,659 г,

2,031 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 2-4% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой смолы, которую снова очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, используя 80% ацетонитрила в 0,01% формиата аммония в воде в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,5 г, 13,10 ммоль, выход 64,5%). LCMS (ESI) m/z: 344.2 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.62 (dd, J = 0.80, 8.00 Гц, 1H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.27 (t, J = 0.40 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.21 (q, J = 7.20 Гц, 2H), 1.46 (s, 12H), 1.38 (t, J = 7.60 Гц, 3H) ppm.

Получение промежуточного соединения 22I: трет-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

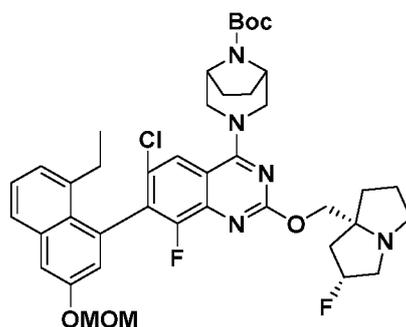


22I

[0427] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (500 мг, 3,14 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 75 мг, 3,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Через 30 мин к реакционной смеси при 0°C по каплям добавляли раствор трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 8A), 1,0 г, 2,09 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3

часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1200 мг, 1,91 ммоль, выход 91,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 629.5 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 22J: трет-бутил-3-(6-хлор-7-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

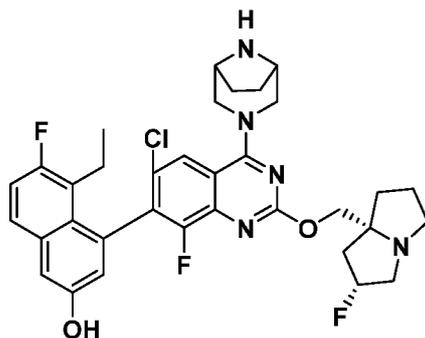


[0428] К дегазированному раствору трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 0,636 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (435 мг, 1,272 ммоль), карбонат цезия (414 мг, 1,272 ммоль) и S-phos-pd-g3 (24,81 мг, 0,032 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при температуре 70°C в течение 16 часов. Реакционному сосуду давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали HPLC с обращенной фазой [колонка: Xselect C18 (150×19) мм, 5 микрон, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде, фаза В: ацетонитрил]. Фракции HPLC с обращенной фазой объединяли и лиофилизировали с

J = 2.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 5.65 - 5.41 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 4H), 4.28 (br d, J = 10.1 Гц, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 4H), 2.29 (td, J = 4.8, 9.0 Гц, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Гц, 3H) ppm. Пик-2 (22-2) элюировался при времени удерживания = 17,95 мин (40 мг, 57%); LCMS (ESI) m/z: 621.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К) δ: 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 5.65 - 5.41 (m, 1H), 4.83 - 4.67 (m, 4H), 4.28 (br d, J = 10.1 Гц, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.83 (m, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.56 - 2.38 (m, 4H), 2.29 (td, J = 4.8, 9.0 Гц, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Гц, 3H) ppm.

Примеры 23-1 и 23-2

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол

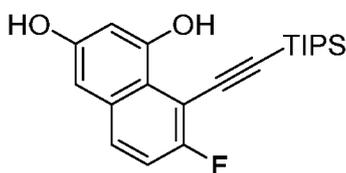


23-1 (Изомер 1)

23-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 23А: 7-фтор-8-

((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол



23А

[0430] К перемешиваемому раствору 7-фторнафталин-1,3-диола (20 г, 112 моль), (бромэтинил)триизопропилсилана (30,8 г, 118 ммоль) и ацетата калия (22,03 г, 225 ммоль) в безводном диоксане (200 мл) добавляли димер дихлор(п-цимен)рутений(II) (6,87 г, 11,23 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь

перемешивали в течение 12 ч при 110°C в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь фильтровали через целит и слой целита промывали EtOAc (2 x 50 мл). Фильтрат собирали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (32 г, 88 ммоль, выход 79%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 359.1 [M+H]⁺.

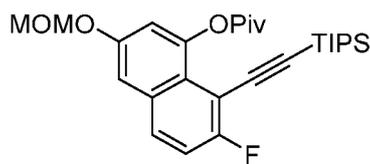
Получение промежуточного соединения 23В: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол



23В

[0431] К перемешиваемому раствору 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (10 г, 27,9 ммоль) в безводном DCM (100 мл) в атмосфере азота добавляли DIEA (14,61 мл, 84 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин, а затем к реакционной смеси по каплям добавляли MOM-Cl (2,54 мл, 33,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (10 г, 24,84 ммоль, выход 89%). LCMS (ESI) m/z: 403.1 [M+H]⁺.

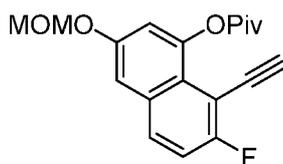
Получение промежуточного соединения 23С: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалат



23C

[0432] К перемешиваемому раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (17 г, 42,2 ммоль) в безводном DCM (170 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли добавили TEA (17,66 мл, 127 ммоль) и DMAP (1,032 г, 8,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин, а затем по каплям добавляли пивалоилхлорид (6,23 мл, 50,7 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 20-25% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалата (19 г, 35,1 ммоль, выход 83%). LCMS (ESI) m/z: 487.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного продукта 23D: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалат

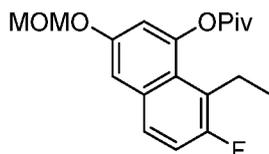


23D

[0433] К перемешиваемому раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалата (20 г, 41,1 ммоль) в безводном DMF (150 мл) в атмосфере азота добавляли CsF (43,7 г, 288 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-

200 меш), используя 5-8% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (12 г, 32,7 ммоль, выход 80%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 331.2 [M+H]⁺.

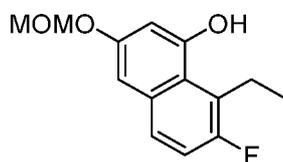
Получение промежуточного соединения 23E: 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалат



23E

[0434] К перемешиваемому раствору 8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (15 г, 45,4 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли 10% Pd/C (3 г, 28,2 ммоль) при 25°C. Суспензию дегазировали при пониженном давлении и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при 25°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 15-20% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (14 г, 34,3 ммоль, выход 76%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 335.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 23F: 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол

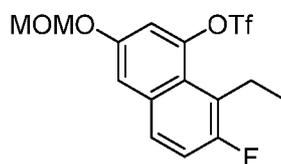


23F

[0435] К перемешиваемому раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (5 г, 14,95 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли безводный LiOH (0,537 г, 22,43 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Реакционную смесь

разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 25-30% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (3,5 г, 12,59 ммоль, выход 84%). LCMS (ESI) m/z: 251.2 [M+H]⁺.

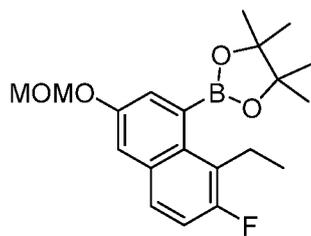
Получение промежуточного соединения 23G: 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфонат



23G

[0436] К перемешиваемому раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (1,5 г, 5,99 ммоль) и DIEA (3,66 мл, 20,98 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) при -10°C по каплям добавляли Tf₂O (1,215 мл, 7,19 ммоль). Полученной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (500 мл) и затем экстрагировали DCM (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией на колонке (Silicagel 100-200), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил-трифторметансульфоната (1,8 г, 4,66 ммоль, выход 78%) в виде бледно-желтого масла. LCMS (ESI) m/z: 383.0 [M+H]⁺.

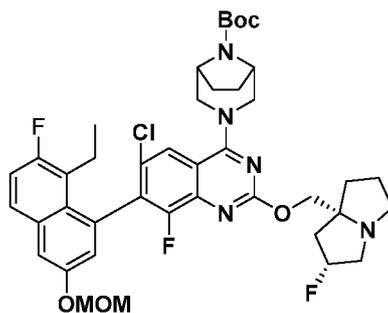
Получение промежуточного соединения 23H: 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



23H

[0437] К перемешиваемому раствору 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфоната (2,5 г, 6,54 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (80 мл) добавляли биспинаколатодиборан (4,15 г, 16,35 ммоль) и ацетат калия (1,925 г, 19,62 ммоль), и полученную смесь дегазировали и продували азотом в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли PdCl₂(dppf) (0,534 г, 0,654 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на колонке (силикагель 100-200 меш), используя 2-4% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой смолы, которую снова очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, используя 80% ацетонитрила в 0,01% формиата аммония в воде в качестве элюента. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 22-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,8 г, 4,99 ммоль, выход 76 %). LCMS (ESI) m/z: 329 [M-OCH₃]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.77 (t, J = 8.40 Гц, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (t, J = 9.60 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.03 (d, J = 6.80 Гц, 2H), 1.39 (s, 12H), 1.19 (t, J = 7.20 Гц, 3H) ppm.

Получение промежуточного соединения 23I: трет-бутил-3-(6-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R, 7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

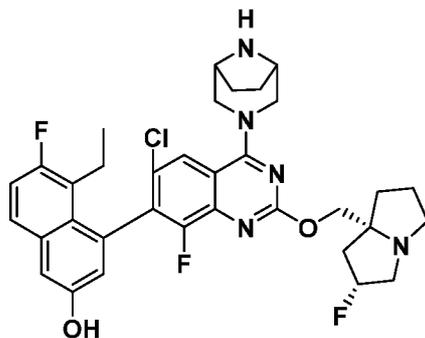


23I

[0438] К дегазированному раствору трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 0,636 ммоль) добавляли 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (458 мг, 1,272 ммоль) и SPhosPd-G3 (24,81 мг, 0,032 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при 70°C в течение 16 ч. Реакционному сосуду давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали HPLC с обращенной фазой [колонка: Xselect C18 (150 x 19) мм, 5 микрон, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде, фаза В: ацетонитрил]. Фракции HPLC с обращенной фазой объединяли и лиофилизировали с получением требуемого продукта трет-бутил-3-(6-хлор)-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (100 мг, 0,128 ммоль, выход 20,10%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 782.2 [M+H]⁺.

Примеры 23-1 и 23-2

4-(2-{{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол



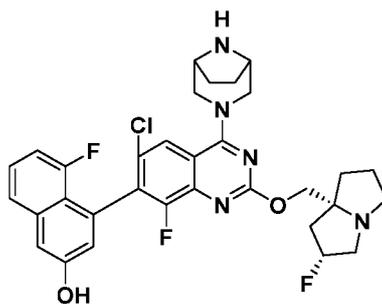
23-1 (Изомер 1)

23-2 (Изомер 2)

[0439] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(6-хлор-7-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (110 мг, 0,141 ммоль) в MeOH (добавляли 5 мл HCl (4,0 M в диоксане, 0,352 мл, 1,406 ммоль) при ледяной температуре. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (Biotage, sfar KP-амино), элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-(4-((3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола (110 мг). Полученное соединение подвергали разделению методом SFC (колонка: Cellulose-4 (250 мм X 4,6 X 5 мкм), подвижная фаза - 0,2% аммиак в метаноле, время анализа: 25,00, скорость потока: 3,0000 мл/мин, соразтворитель: 40,0 %), где пик-1 (23-1) элюировался при времени удерживания = 9,216 мин (40 мг, выход 42%), LCMS (ESI) m/z: 639.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К) δ: 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 5.9, 9.1 Гц, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 5.61 - 5.39 (m, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 3H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.15 (td, J = 1.6, 3.2 Гц, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.4 Гц, 3H) ppm. Пик-2 (23-2) элюировался при времени удерживания = 14,51 мин (41, выход 43,4%); LCMS (ESI) m/z: 639.2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К) δ: 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 5.9, 9.1 Гц, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 5.61 - 5.39 (m, 1H), 4.82 - 4.63 (m, 3H), 4.35 - 4.17 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.15 (td, J = 1.6, 3.2 Гц, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 5H), 0.81 (t, J = 7.4 Гц, 3H) ppm.

Примеры 24-1 и 24-2

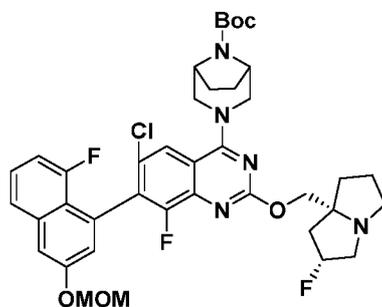
4-(2-{[(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол



24-1 (Изомер 1)

24-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 24А: трет-бутил-3-(6-хлор-8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



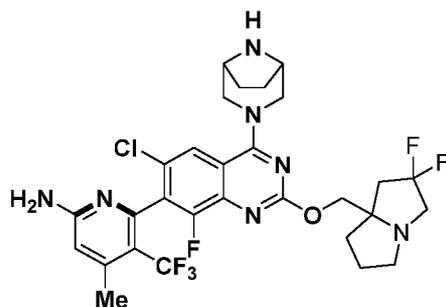
24А

[0440] К дегазированному раствору трет-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (400 мг, 0,636 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли 2-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (423 мг, 1,272 ммоль), карбонат цезия (414 мг, 1,272 ммоль) и SPhosPd-G3 (49,6 мг, 0,064 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали в автоклаве при 70°C в течение 16 часов. Реакционному сосуду давали остыть до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали HPLC с обращенной фазой [колонка: YMC C18 Phenyl (250×21) мм, 5 микрон, подвижная фаза А = 10 mM ацетата аммония в воде, подвижная фаза В = ацетонитрил, поток: /15 мин, подвижная фаза - А = степень-70-30%, подвижная фаза - В = степень-30-70% 20 мин]. Фракции HPLC с обращенной фазой объединяли и лиофилизировали с получением трет-бутил-3-(6-хлор-8-фтор-7-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг , 0,107 ммоль, выход 16,84%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 754.2 [M+H]⁺.

Примеры 25-1 и 25-2

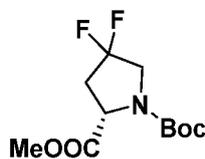
6-(2-{[(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



25-1 (Изомер 1)

25-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 25A: 1-(трет-бутил)2-метил-(S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат

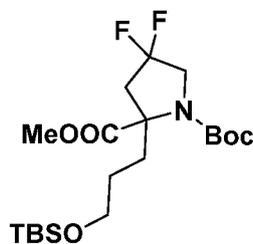


25A

[0441] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (30,0 г, 123 ммоль) в DCM (20,0 мл) добавляли DAST (81 мл, 617 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 340 г, сухая упаковка) на диоксиде кремния (230-400 меш), элюируя 20-50% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил) 2-метил(S)-4,4-дифторпирролидин-

1,2-дикарбоксилата (28 г, 90 ммоль, выход 73,4%) в виде бледно-коричневой жидкости. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 166.2 [M+H-Boc]⁺.

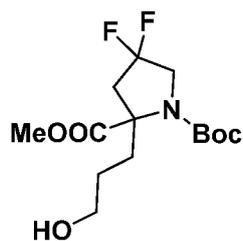
Получение промежуточного соединения 25B: 1-(трет-бутил)2-метил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



25B

[0442] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-2-метил (S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (28 г, 106 ммоль) в THF (300,0 мл) по каплям добавляли LiHMDS (158 мл, 158 ммоль) при -45°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли 3-бромпропокси(трет-бутил)диметилсилан (40,1 г, 158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл), а затем разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 20-30% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил)-2-метил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (35 г, 80 ммоль, выход 76%) в виде бледно-коричневой жидкости. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 388.2 [M+H-Boc]⁺.

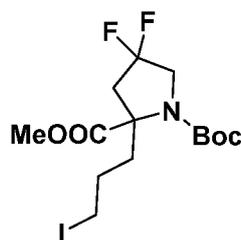
Получение промежуточного соединения 25C: 1-(трет-бутил)2-метил-4,4-дифтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



25C

[0443] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (35,0 г, 80 ммоль) в THF (50 мл) при 25°C по каплям добавляли TBAF (1M в THF, 80 мл, 80 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (90 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 50% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (20 г, 57,9 ммоль, выход 72,4 %) в виде бледно-коричневой жидкости. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 224.2 [M+H-Boc]⁺.

Получение промежуточного соединения 25D: 1-(трет-бутил)2-метил-4,4-дифтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат

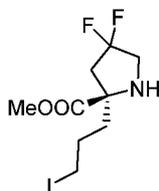


25D

[0444] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (20 г, 61,9 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (48,7 г, 186 ммоль) и имидазол (8,42 г, 124 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин перед добавлением йода (62,8 г, 247 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (30 мл). Суспензию экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Этот неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 10-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-

йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (20 г, 46,1 ммоль, выход 75%) в виде бесцветного масла. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 333.0 [M+H-Вос]⁺.

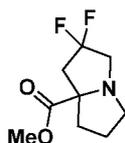
Получение промежуточного соединения 25E: метил-4,4-дифтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилат



25E

[0445] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (15 г, 34,6 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4M, 8,66 мл, 34,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением неочищенного остатка метил (S)-4,4-дифтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилата.HCl (11,5 г, 31,1 ммоль, выход 90%), который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 334.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 25F: метил 2,2-дифлортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



25F

[0446] К перемешиваемому раствору метил-4,4-дифтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-2-карбоксилата.HCl (11,5 г, 51,5 ммоль) в THF (120,0 мл) добавляли TEA (35,9 мл, 258 ммоль) при 0°C с последующим нагреванием при 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия), используя 40-50% этилацетат в петролейном эфире, с получением метил 2,2-дифлортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (6 г, 43,5 ммоль, выход 81%) в виде коричневой жидкости.

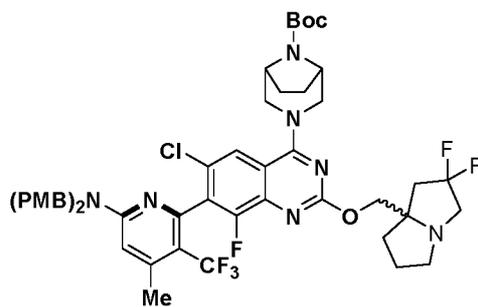
Получение промежуточного продукта 25G: (2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



25G

[0447] К перемешиваемому раствору метил 2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (12,0 г, 58,5 ммоль) в безводном THF (20,0 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (117 мл, 117 ммоль) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) при 0°C. После прекращения выделения пузырьков газа к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, а затем дихлорметан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка (2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (4,1 г, 23,02 ммоль, выход 39,4%) в виде бледно-желтой жидкости. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 178.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 25H: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-((2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



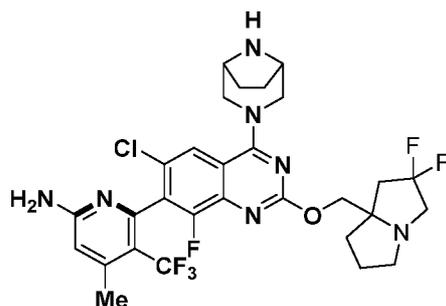
25H

[0448] К перемешиваемому раствору (2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (рац) (129 мг, 0,727 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 29,1 мг, 0,727 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли трет-бутил-3-(7-(6-

(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (промежуточное соединение 14I, 300 мг, 0,364 ммоль), растворенный в THF. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-((2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 0,305 ммоль, выход 84%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LCMS (ESI) m/z: 982.2 [M+H]⁺.

Примеры 25-1 и 25-2

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



25-1 (Изомер 1)

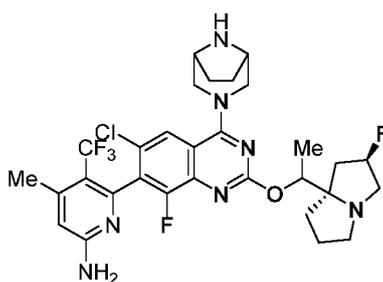
25-2 (Изомер 2)

[0449] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-((2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (300 мг, 0,305 ммоль) в TFA (1,5 мл) добавляли воду (0,05 мл, 2,78 ммоль) и триэтилсилан (0,979 мкл, 6,13 мкмоль). Реакционную смесь оставляли

перемешиваться при 40°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией (Biotage, sfar КР-амино), элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-((2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (110 мг). Полученный продукт подвергали разделению методом SFC (Cellulose-4 (250 мм x 4,6 x 5мкм), 0,2% аммиака в метаноле, время анализа: 20,00, скорость потока: 3,0000 мл/мин), где пик-1 элюировался при времени удерживания = 14,352 мин (28 мг, 0,040 ммоль, выход 13,00%); LCMS (ESI) m/z: 642.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7.85 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (q, J = 7.9 Гц, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 7H) ppm. Пик-2 элюировался при времени удерживания = 16,033 мин (27 мг, 0,039 ммоль, выход 12,81%); LCMS (ESI) m/z: 642.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7.85 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.87 (q, J = 7.6 Гц, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (q, J = 7.9 Гц, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 7H) ppm.

Примеры 26-1 и 26-2

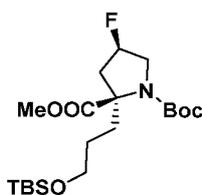
6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



26-1 (Изомер 1)

26-2 (Изомер 2)

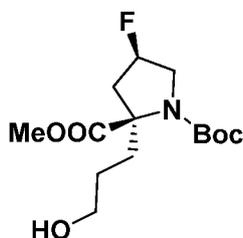
Получение промежуточного соединения 26А: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



26A

[0450] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (5,00 г, 20,22 ммоль) в безводном THF (30 мл) в атмосфере азота при -25°C по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 30,3 мл, 30,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение следующих 30 мин, а затем по каплям добавляли (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (7,68 г, 30,3 ммоль). Затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, а затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл), а затем разбавляли водой (50 мл). Суспензию экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 20-30% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,23 г, 17,24 ммоль, выход 85%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5.18-5.03 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74-3.52 (m, 3H), 2.48-2.23 (m, 3H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.48-1.44 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.60 (s, 6H) ppm. ^{19}F (376 МГц, CD_3OD): δ -172.47 to -172.96 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 320.2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Получение промежуточного соединения 26B: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат

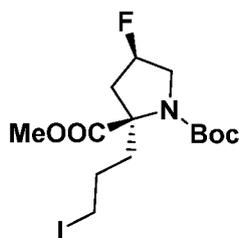


26B

[0451] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,00 г, 16,68

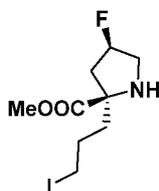
ммоль) при 25°C по каплям добавляли TBAF (1M в THF, 16,68 мл, 16,68 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (90 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 50% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,97 г, 15,64 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного масла. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 206.2 [M+H-Boc]⁺.

Получение промежуточного продукта 26C: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



[0452] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (9,00 г, 29,5 ммоль) при 0°C добавляли трифенилфосфин (15,50 г, 58,9 ммоль) и имидазол (6,02 г, 88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин перед добавлением йода (29,9 г, 118 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (30 мл) и суспензию экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Это неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, используя 10-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,10 г, 24,32 ммоль, выход 83%) в виде бесцветного масла. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 361.2 [M+H-Boc]⁺.

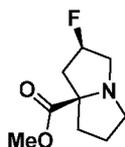
Получение промежуточного продукта 26D: трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)окси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



26D

[0453] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (10,0 г, 24,08 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 25°C добавляли HCl в диоксане (8,03 мл, 24,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при той же температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением неочищенного остатка метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилата.HCl (6,5 г, 20,63 ммоль, выход 86%), который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 188.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 26E: метил (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат

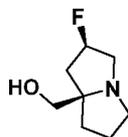


26E

[0454] К перемешиваемому раствору метил (2R,4R)-4-фтор-2-(3-йодпропил)пирролидин-2-карбоксилата (6,5 г, 20,63 ммоль) в безводном ацетонитриле (30 мл) добавляли триэтиламин (10 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 12 ч при 45°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия), используя 40-50% этилацетат в петролейном эфире, с получением метил (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (3,20 г, выход 83%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆): δ 5.76-5.19 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.97-2.95

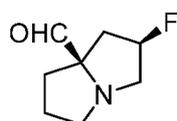
(m, 1H), 2.86 -2.76 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 3H) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 188.3 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 26F: ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



[0455] К перемешиваемому раствору метил (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (3,20 г, 17,09 ммоль) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (2M в THF, 17,09 мл, 34,2 ммоль) в течение 10 мин. После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) при 0°C. После прекращения выделения пузырьков газа к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, а затем дихлорметан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (2,20 г, 13,68 ммоль, выход 80%) в виде бледно-коричневого масла. ¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 5.34-5.10 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 1H) ppm. ¹⁹F (376 МГц, CD₃OD): δ -175.69 to -176.04 (m) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 160.0 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 26G: (2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбальдегид

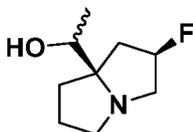


26G

[0456] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (100 мг, 0,628 ммоль) в безводном DCM (3 мл) добавляли периодиан Десс-Мартина (533 мг, 1,256 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Через 6 ч реакционную смесь осторожно

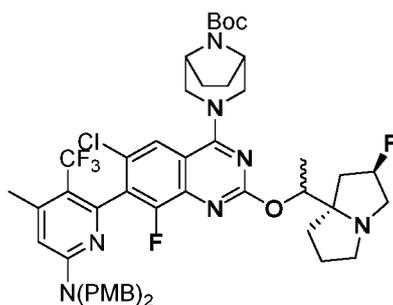
гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и твердым $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ с последующим разбавлением DCM (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией с нейтральным оксидом алюминия, элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением требуемого продукта ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбальдегида (50 мг, 0,318 ммоль, выход 51%) в виде бледно-желтого масла.

Получение промежуточного соединения 26H: 1-((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этан-1-ол



[0457] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбальдегида (250 мг, 1,590 ммоль) в безводном THF (10 мл) по каплям при 0°C добавляли метилмагния бромид (2M в THF, 2,386 мл, 4,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь осторожно гасили водным раствором хлорида аммония (1 мл) и разбавляли DCM (20 мл). К реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия и перемешивали в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка 1-((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этан-1-ола (256 мг, 1,478 ммоль, выход 93%), который использовали как таковой на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки

Получение промежуточного соединения 26I: трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(1-((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата

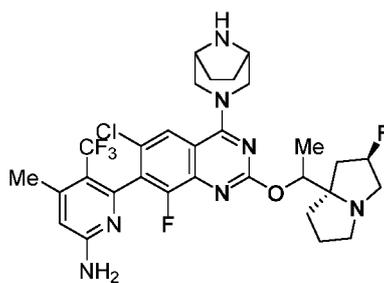


26I

[0458] К перемешиваемому раствору 1-((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этан-1-ола (31,5 мг, 0,182 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 7,27 мг, 0,182 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем по каплям добавляли трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (промежуточное соединение 14I, 100 мг, 0,121 ммоль), растворенный в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия с использованием 50-100% этилацетата в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(1-((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (65 мг, 0,066 ммоль, выход 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 978.0 [M+H]⁺.

Примеры 26-1 и 26-2

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



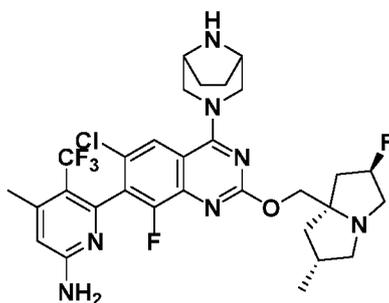
26-1 (Изомер 1)

26-2 (Изомер 2)

[0459] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(1-(2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этоксиназаолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (76 мг, 0,078 ммоль) в TFA (59,8 мкл, 0,777 ммоль) добавляли воду (0,05 мл, 2,78 ммоль) и триэтилсилан (35,4 мг, 0,311 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 40°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией (Biotage, sfar КР-амино), элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(1-((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)этоксиназаолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (87 мг). Полученный продукт подвергали разделению методом SFC (Cellulose-4 (250 мм x 4,6 x 5мкм), 0,2% аммиака в метаноле; время анализа: 20,00; скорость потока: 3,0000 мл/мин), где пик-1 (26-1) элюировался при времени удерживания = 16,00 мин. (12 мг, 0,015 ммоль, выход 20%); LCMS (ESI) m/z: 638.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8.01 - 7.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.65 - 5.33 (m, 2H), 4.77 - 4.52 (m, 3H), 4.26 (br s, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 6.1, 11.9 Гц, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.15 (td, J = 1.6, 3.3 Гц, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.1 Гц, 3H) ppm. Пик-2 (26-2) элюировался при времени удерживания = 9,262 мин (10 мг, 0,012 ммоль, выход 15,58%); LCMS (ESI) m/z: 638.1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 296 К) δ: 8.01 - 7.80 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.65 - 5.33 (m, 2H), 4.77 - 4.52 (m, 3H), 4.26 (br s, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.64 (dt, J = 6.1, 11.9 Гц, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 3.15 (td, J = 1.6, 3.3 Гц, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.47 (d, J = 1.3 Гц, 2H), 2.39 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.59 (d, J = 6.1 Гц, 3H) ppm.

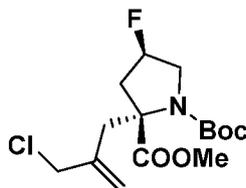
Пример 27

6-(2-{{(2R,6R,7aR)-2-фтор-6-метил-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



27

Получение промежуточного соединения 27A: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат

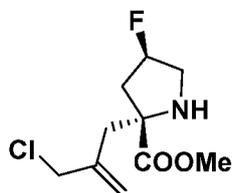


27A

[0460] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (50 г, 202 ммоль) в безводном THF (300,0 мл) при -45°C в атмосфере азота по каплям добавляли LiHMDS (1M раствор THF, 303 мл, 303 ммоль) в течение 30 мин, поддерживая температуру на уровне -45°C. После перемешивания при этой температуре в течение 1 ч по каплям добавляли раствор 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (30,3 г, 243 ммоль) в безводном THF (300,0 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь осторожно гасили насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (Grace, 350 г, сухая упаковка) на силикагеле (230-400 меш), элюируя 10-30% этилацетатом в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-1,2-

дикарбоксилата (64 г, 91 ммоль, выход 45%) в виде бесцветной жидкости. LCMS (ESI) m/z : 336.1 $[M+H]^+$.

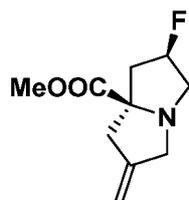
Получение промежуточного соединения 27B: метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилат



27B

[0461] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (64 г, 191 ммоль) в безводном DCM (600 мл) добавляли раствор HCl (4,0 М в диоксане, 119 мл, 476 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилата, HCl (50 г, 180 ммоль, выход 94%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 236.2 $[M+H]^+$.

Получение промежуточного соединения 27C: метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат

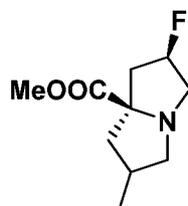


27C

[0462] К перемешиваемому раствору метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилата (50 г, 212 ммоль) в безводном ацетонитриле (500 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и затем подщелачивали водным бикарбонатным раствором (70 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (2 x 300 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилентетрагидро-

1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (35 г, 176 ммоль, выход 83%) в виде коричневой жидкости. LCMS (ESI) m/z: 200.1 [M+H]⁺.

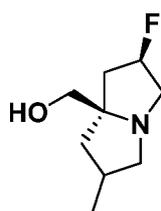
Получение промежуточного соединения 27E: метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



27E

[0463] К перемешиваемому раствору метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,0 г, 10,04 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (1,068 г, 10,04 ммоль) при 25°C. Суспензию дегазировали при пониженном давлении и несколько раз продували H₂. Затем смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при 25°C в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (2×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,0 г, 9,65 ммоль, выход 96%) в виде бесцветной жидкости. LCMS (ESI) m/z: 202.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 27F: ((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол

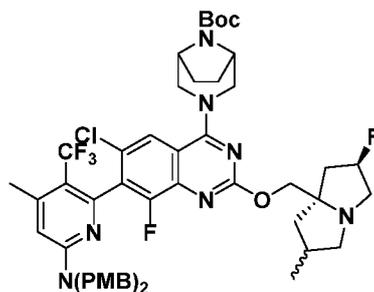


27F

[0464] К перемешиваемому раствору метил ((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,0 г, 9,65 ммоль) в безводном THF (20 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (2M в THF, 5,09 мл, 11,95 ммоль) в течение 10 мин. После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) при 0°C. После прекращения выделения пузырьков газа к реакционной смеси добавляли

безводный сульфат натрия, а затем дихлорметан (20 мл). Суспензию перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка ((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (1,3 г, 7,34 ммоль, выход 76%) в виде бледно-коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 5.33-5.10 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 3H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), .90-2.73 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, , 1H), 1.93-1.71 (m, 3H), 1.68-1.66 (m, 1H). 0.92 (d, J = 6.4 Гц, 3H) ppm. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 174.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 27G: трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



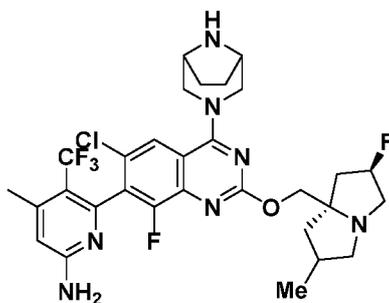
27G

[0465] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (63,0 мг, 0,364 ммоль) в безводном THF (2,1 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (6,54 мг, 0,273 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Через 30 мин к реакционной смеси по каплям добавляли трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (150 мг, 0,182 ммоль), растворенный в безводном THF (10 мл), при этом поддерживая температуру при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение следующих 2 ч, при этом нагревая реакционную смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором раствор хлорида аммония (1 мл) и разбавляли этилацетатом (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали

колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (126 мг, 0,115 ммоль, выход 63%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 978.5 [M+H]⁺.

Пример 27

6-(2-{{{(2R,6R,7aR)-2-фтор-6-метилгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



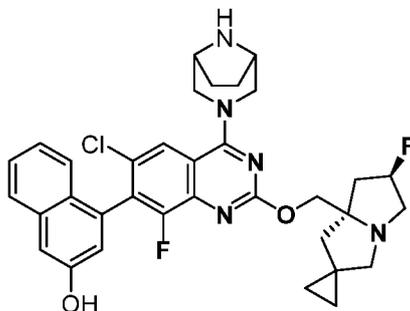
27

[0466] К перемешиваемому раствору TFA (15,75 мкл, 0,204 ммоль) и триэтилсилана (23,76 мг, 0,204 ммоль) добавляли трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3)-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (200 мг, 0,204 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакцию перемешивали при 35°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части TFA при пониженном давлении и температуре ниже 35°C. Остаток упаривали совместно с метанолом (3×1 мл) для удаления остатков TFA. Остаток нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением свободного основания. Затем неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предварительно нейтрализованном DIPEA), используя смесь MeOH, дихлорметана и DIPEA (15:80:2,5), с получением 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,6R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-

ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (60 мг, 0,089 ммоль, выход 44%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS: ESI m/z = 638.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 297 К) δ: 8.27 - 8.06 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.62 - 5.47 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 3H), 4.53 - 4.30 (m, 4H), 4.18 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.43 (m, 5H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.61 - 2.39 (m, 5H), 2.37 - 2.25 (m, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 1H) ppm.

Примеры 28-1 и 28-2

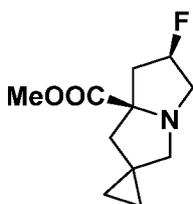
4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фторгексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



28-1 (Изомер 1)

28-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 28А: метил (6'R,7'aR)-6'-фтордигидро-1'H,3'H спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a'(5'H)-карбоксилат

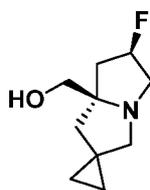


28А

[0467] К перемешиваемому раствору метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (2,0 г, 10,04 ммоль) в безводном толуоле (20 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли диiodметан (3,64 мл, 45,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, а затем по каплям добавляли диэтилцинк (50,2 мл, 50,2 ммоль) (1M раствор в гексане). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (5 мл). Суспензию экстрагировали

этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (нейтральный оксид алюминия), используя 40-50% этилацетат в петролейном эфире, с получением метил ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-карбоксилата (2,0 г, 8,05 ммоль, выход 80%) в виде бесцветной жидкости. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 204.1 [M+H]⁺.

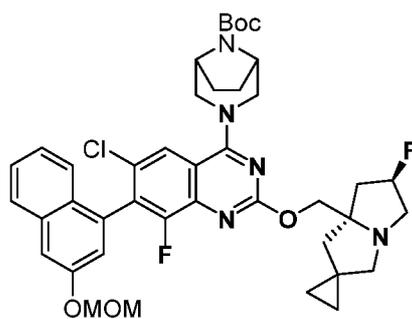
Получение промежуточного соединения 28B: ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанол



28B

[0468] К перемешиваемому раствору метил ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизина]-7a'(5'H)-карбоксилата (2,0 г, 9,38 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiAlH₄ (4,69 мл, 9,38 ммоль, 2М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 0°C. Как только выделение пузырьков газа прекратилось, к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, а затем DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут и затем фильтровали. Фильтрат собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанола (110 мг, 0,592 ммоль, выход 6%) в виде бесцветной жидкости. LCMS-ELSD (ESI) m/z: 186.2 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 28C: трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

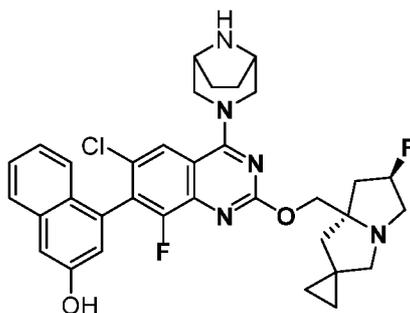


28C

[0469] К перемешиваемому раствору ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанола (140 мг, 0,754 ммоль) в безводном THF (2,1 мл) при 0°C добавляли NaNH (60% дисперсия в минеральном масле, 30,1 мг, 0,754 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил 3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 16A, 300 мг, 0,502 ммоль) в безводном THF (10 мл), при этом поддерживая температуру ниже 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)-7-(3(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (289 мг, 0,379 ммоль, выход 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 763.2 [M+H]⁺.

Примеры 28-1 и 28-2

4-(2-{{{(6'R,7a'R)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'-ил]метокси}}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



28-1 (Изомер 1)

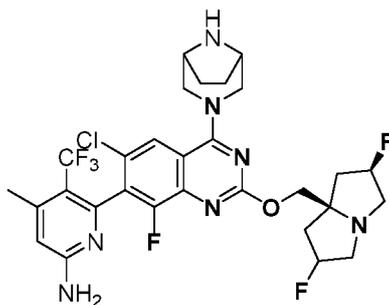
28-2 (Изомер 2)

[0470] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (250 мг, 0,328 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 0,410 мл, 1,640 ммоль) при ледяной температуре. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (Biotage, sfar КР-амино), элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (130 мг). Полученное соединение подвергали HPLC с обращенной фазой для разделения атропных изомеров (колонок: X SELECT C18 (4,6*150 мм) 3,5 мкм, подвижная фаза: А: 0,05% TFA в воде: CAN, подвижная фаза: В: ACN:МЕОН (50:50), скорость потока: 1,0 мл/мин), где пик-1 (28-1) элюировался при времени удерживания = 6,396 мин (17 мг, 0,022 ммоль, выход 7%); LCMS (ESI) m/z : 618.2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К) δ : 8.14 - 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.45 (ddd, $J = 2.3, 5.8, 8.2$ Гц, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.70 - 5.39 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 4.05 - 3.82 (m, 3H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 2.91 - 2.59 (m, 3H), 3.22 - 2.57 (m, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 4H), 1.98 - 1.66 (m, 3H), 1.02 - 0.73 (m, 3H), 0.82 - 0.50 (m, 3H) ppm. Пик-2 (28-2) элюировался при времени удерживания = 6,529 мин (20 мг, 0,026 ммоль, выход 8%); LCMS (ESI) m/z : 618.2 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 298 К) δ : 8.10 - 7.99 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.45 (ddd, $J = 1.9, 6.1, 8.2$ Гц, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 0.9$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Гц, 1H), 5.75 - 5.42 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 4.19 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 3H), 3.82 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 1H), 2.85 -

2.53 (m, 3H), 1.90 (d, J = 13.6 Гц, 1H), 1.58 - 1.32 (m, 3H), 1.04 - 0.85 (m, 3H), 0.82 - 0.66 (m, 3H) ppm.

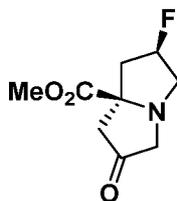
Пример 30

6-(2-{{(2R,6S,7ar)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



30

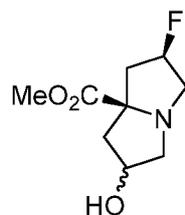
Получение промежуточного соединения 30А: Метил (2R,7aR)-2-фтор-6-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



30А

[0471] Газообразный озон барботировали через раствор метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (10 г, 50,2 ммоль) в смеси 4:1 об./об. DCM и MeOH (50 мл) при -78°C в течение 45 мин. К указанному выше раствору при -78°C добавляли диметилсульфид (18,6 мл, 251 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 2 ч. Все летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя петролейным эфиром и EtOAc (2:1), с получением метил (2R,7aR)-2-фтор-6-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (9,0 г, 78%) в виде бесцветного масла. m/z [M+H] 202.2.

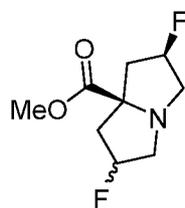
Получение промежуточного соединения 30В: Метил (2R,7aR)-2-фтор-6-гидрокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



30B

[0472] К перемешиваемому раствору метил (2R,7aR)-2-фтор-6-оксотетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (800 мг, 3,98 ммоль) в MeOH (8 мл) при 0°C одной порцией добавляли боргидрид натрия (150 мг, 3,98 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли HCl (1,5 M водный раствор) до прекращения выделения газа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и неочищенный остаток разбавляли смесью 10:1 об/об. DCM и MeOH и водным раствором NaHCO₃. Два слоя разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением (2R,7aR)-2-фтор-6-гидрокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (450 мг, 28%) в виде смеси 4:1 диастереомеров. m/z [M+H] 204.1.

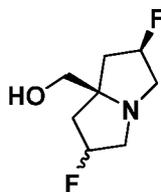
Получение промежуточного соединения 30C: Метил (2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



30C

[0473] К перемешиваемому раствору (2R,7aR)-2-фтор-6-гидрокситетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (50 мг, 0,25 ммоль) в DCM (3 мл) при комнатной температуре добавляли трифторид (диэтиламино)серы (79 мг, 0,49 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (2 мл) и реакционную смесь экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил (2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (50 мг, неочищенный) в виде смеси диастереомеров. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z [M+H] 206.1.

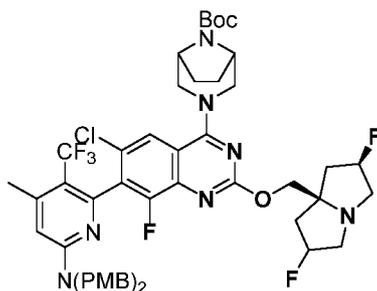
Получение промежуточного соединения 30D: ((2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



30D

[0474] К ((2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилату (50 мг, 0,25 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C по каплям добавляли LiAlH₄ (0,36 мл, 0,36 ммоль, 1 М в THF) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl до прекращения выделения газа. Реакционную смесь разбавляли DCM (5 мл) и добавляли Na₂SO₄. Реакционную смесь фильтровали через ватную пробку и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением ((2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (30 мг, 45%) в виде коричневого масла. Это соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z [M+H] 178.1.

Получение промежуточного соединения 30E: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-(((2R)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



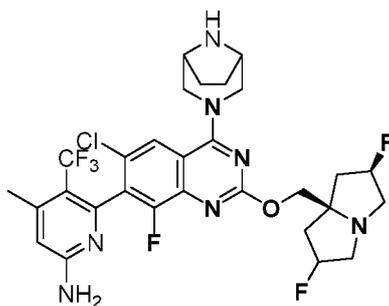
30E

[0475] К перемешиваемому раствору (((2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (32,2 мг, 0,182 ммоль) (63,0 мг, 0,364 ммоль) в безводном THF (2,1 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 6,54 мг, 0,273 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Раствор трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-

(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 14I, 100 мг, 0,121 ммоль) в THF (2 мл) добавляли по каплям, поддерживая температуру 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-(((2R)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (145 мг, 0,120 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: ESI m/z = 982.2 [M+H]⁺.

Пример 30

6-(2-{{(2R,6S,7a)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



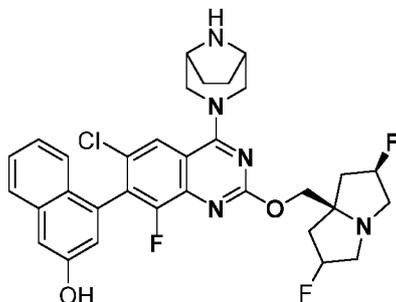
30

[0476] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-(((2R)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 0,122 ммоль) в TFA (94 мкл, 1,221 ммоль) добавляли триэтилсилан (0,244 ммоль) и H₂O (0,05 мл, 2,78 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 12 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали для удаления большей части TFA при

пониженном давлении и температуре ниже 35°C. Остаток упаривали совместно с метанолом (3×1 мл) для удаления остаточного TFA. Остаток нейтрализовали DIPEA и концентрировали при пониженном давлении с получением свободного основания. Затем неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предварительно нейтрализованном DIPEA), используя смесь MeOH, дихлорметана и DIPEA (15:80:2,5), с получением 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-(((2R,6S,7ar)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (10 мг, 0,014 ммоль, выход 12%) (10 мг, 0,015 ммоль, выход 11,25%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LCMS: ESI m/Z = 642.3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К) δ: 7.99 - 7.66 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.50 - 5.15 (m, 2H), 4.50 (br d, J = 12.8 Гц, 2H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.78 - 3.61 (m, 4H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 5H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.51 (br d, J = 4.6 Гц, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 2.34 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 4H) ppm.

Примеры 31-1 и 31-2

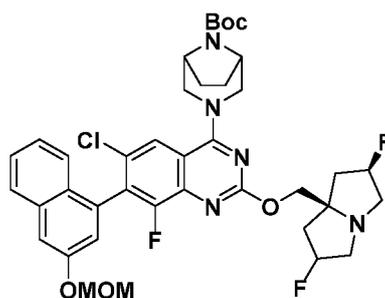
4-(2-{{{(2R,6S,7ar)-2,6-дифторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



31-1 (Изомер 1)

31-2 (Изомер 2)

Получение промежуточного соединения 31A: трет-бутил-3-(6-хлор-2-(((2R)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

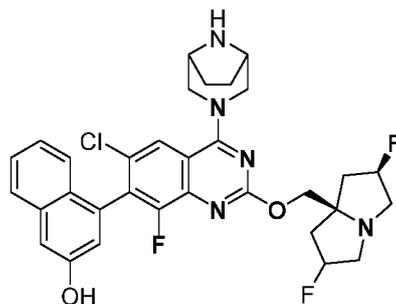


31A

[0477] К перемешиваемому раствору ((2R,7aR)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (134 мг, 0,754 ммоль) в безводном THF (2,1 мл) при 0°C добавляли NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 30,1 мг, 0,754 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 16A, 300 мг, 0,502 ммоль) в безводном THF (10 мл), при этом поддерживая температуру 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(6-хлор-2-(((2R)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)-нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (145 мг, 0,108 ммоль, выход 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 754.8 [M+H]⁺.

Примеры 31-1 и 31-2

4-(2-{{{(2R,6S,7aR)-2,6-дифторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



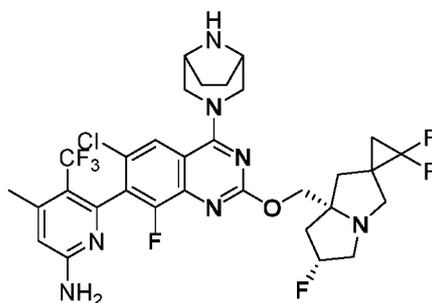
31-1 (Изомер 1)

31-2 (Изомер 2)

[0478] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-хлор-2-(((2R)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)-нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (140 мг, 0,186 ммоль) добавляли HCl (4 М в диоксане, 0,056 мл, 1,856 ммоль) при ледяной температуре. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (Biotage, sfar KP-амино), элюируя 100% этилацетатом в петролейном эфире, с получением 4-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-2-(((2R,6S,7ar)-2,6-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (80 мг). Полученное соединение подвергали SFC для разделения атропных изомеров (колонка: Cellulose-4 (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза: 0,1% NH₄OH в метаноле, скорость потока: 3,0 мл/мин), где Пик-1 (31-1), элюировался при времени удерживания = 7,253 мин (14 мг, выход 11%). LCMS (ESI) m/z: 610.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К) δ: 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (dt, J = 6.8 и 1.6 Гц, 1H), 7.28-7.04 (m, 3H), 7.04 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 5.42-5.26 (m, 2H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.39 (q, J = 10.4 Гц, 2H), 3.82-3.69 (m, 5H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.67-2.30 (m, 5H), 1.94 (s, 4H) ppm. Пик-2 (31-2) элюировался при времени удерживания = 9,931 мин (9 мг, выход 7%). LCMS (ESI) m/z: 610.0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 298 К) δ: 7.97 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (dt, J = 6.8 and 1.6 Гц, 1H), 7.28-7.04 (m, 3H), 7.04 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 5.42-5.26 (m, 2H), 4.62-4.55 (m, 2H), 4.39 (q, J = 10.4 Гц, 2H), 3.82-3.69 (m, 5H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.67-2.30 (m, 5H), 1.94 (s, 4H) ppm.

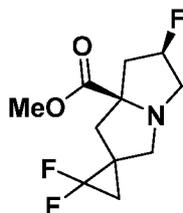
Пример 32

6-(2-{{(6'R,7'aR)-3,3,6'-трифтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



32

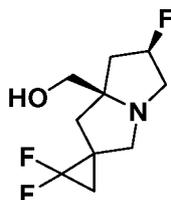
Получение промежуточного соединения 32А: метил (6'R,7'aR)-2,2,6'-трифтордигидро-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a'(5' Н)-карбоксилат



32А

[0479] Триметил(трифторметил)силан (1,112 мл, 7,53 ммоль) и йодид натрия (226 мг, 1,506 ммоль) добавляли одной порцией к раствору, содержащему метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилтетрагидро-1Н-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат (600 мг, 3,01 ммоль) в сухом THF (5 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 4 ч реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (Biotage, нейтральный оксид алюминия), используя 25% этилацетат в петролейном эфире, с получением метил (6'R,7'aR)-2,2,6'-трифтордигидро-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a'(5'Н)-карбоксилата (237 мг, 0,190 ммоль, выход 6%). LCMS (ESI) m/z: 250.1 [M+H]⁺.

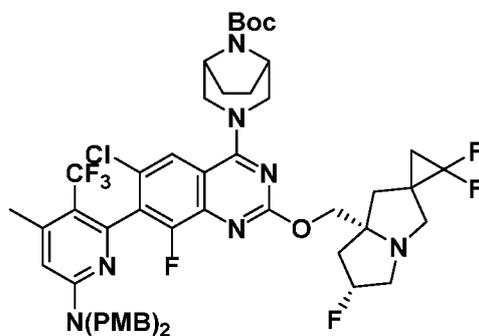
Получение промежуточного соединения 32В: ((6'R,7'aR)-2,2,6'-трифтордигидро-1'Н,3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a'(5'Н)-ил)метанол



250

К перемешиваемому раствору метил (6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-карбоксилата (200 мг, 0,802 ммоль) в безводном THF (5 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли по каплям в течение 10 мин LiAlH₄ (2M в THF, 0,8 мл, 1,605 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) при 0°C. После прекращения выделения пузырьков газа к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия, а затем дихлорметан (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат собирали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка ((6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанола (267 мг, 0,507 ммоль, выход 63%) в виде бледно-коричневого масла. LCMS (ESI) m/z: 222.1 [M+H]⁺.

Получение промежуточного соединения 32C: трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



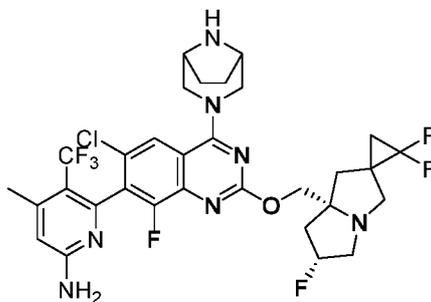
32C

[0480] К перемешиваемому раствору ((6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанола (121 мг, 0,545 ммоль) в безводном THF (2,0 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 21,81 мг, 0,545 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное

соединение 14I, 150 мг, 0,182 ммоль) в THF (2 мл), поддерживая температуру 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (Grace, 50 г, сухая упаковка) на нейтральном оксиде алюминия, используя 50-100% этилацетат в петролейном эфире. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (150 мг, 0,098 ммоль, выход 54%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 1025.384 [M+H]⁺.

Пример 32

6-(2-{{(6'R,7a'R)-3,3,6'-трифтор-гексагидро-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



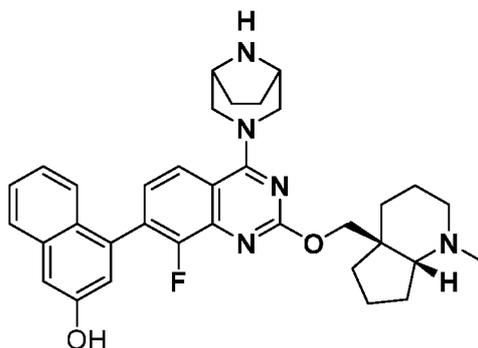
32

[0481] К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (130 мг, 0,127 ммоль) в TFA (98 мкл, 1,266 ммоль) добавляли триэтилсилан (29,5 мг, 0,253 ммоль) и воду (0,05 мл, 2,78 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 12 ч при 35°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали препаративной HPLC

с обращенной фазой [колонка: X bridge C18 (150×19) мм, 5 микрон; подвижная фаза А: 5 мМ формиата аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; время удерживания (мин): 7,5]. Фракции HPLC объединяли и лиофилизировали с получением 6-(4-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-2,2,6'-трифтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (24 мг, 0,033 ммоль, выход 26%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 686.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 303 К) δ : 8.56 - 8.35 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.51 - 5.16 (m, 2H), 4.61 (br dd, J = 6.5, 14.0 Гц, 1H), 4.49 (q, J = 1.0 Гц, 1H), 4.13 (br s, 2H), 3.79 (t, J = 1.0 Гц, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.98 (t, J = 1.0 Гц, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 3H), 2.39 (dd, J = 6.3, 13.8 Гц, 1H), 2.20 - 2.00 (m, 3H), 2.21 - 2.00 (m, 1H), 1.58 - 1.41 (m, 4H) ppm.

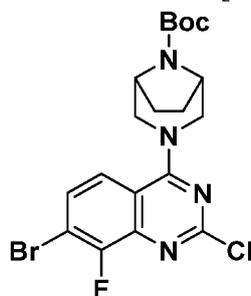
Пример 33-1

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



33-1

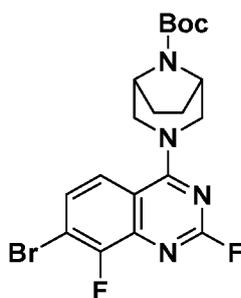
Получение промежуточного соединения 33А: трет-бутил 3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



33A

[0482] К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (1,0 г, 3,38 ммоль) и DIEA (0,590 мл, 3,38 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 8-Вос-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан (0,789 г, 3,72 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали. Смесь разбавляли EtOAc (35 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 35 мл). Слой этилацетата сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии методом ISCO (силикагель/гексан-EtOAc, градиент от 100:0 до 60:40) с получением трет-бутил 3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,393 мг, 2,81 мкмоль, выход 0,083%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 472 [M+H]⁺, время удерживания LC: 1,14 мин (Метод 3: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание в течение 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм)). ¹H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.51 (s, 2H), 4.51 - 4.30 (m, 4H), 3.78 - 3.51 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.75 (br s, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 9H).

Получение промежуточного соединения 33В: трет-бутил 3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

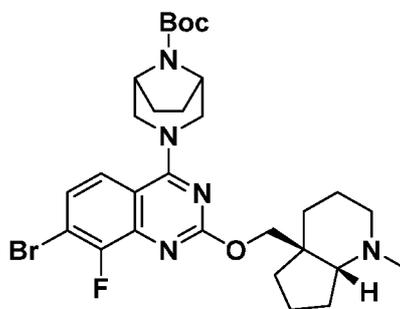


33В

[0483] Раствор трет-бутил 3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (1,14 г, 2,417 ммоль) и фторида калия (0,281 г, 4,83 ммоль) в DMSO (12 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Смесь разбавляли EtOAc (45 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2 x 45 мл). Слой этилацетата сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали флэш-хроматографии методом ISCO (силикагель/гексан-EtOAc, градиент от 100:0 до 70:30) с получением трет-бутил

3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (987 мг, 2,059 ммоль, выход 85%) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 456 $[M+H]^+$, время удерживания LC: 1,8 мин (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм). 1H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 7.56 - 7.47 (m, 2H), 4.53 - 4.31 (m, 4H), 3.78 - 3.56 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.56 - 1.53 (m, 9H).

Получение промежуточного соединения 33С: трет-бутил 3-(7-бром-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



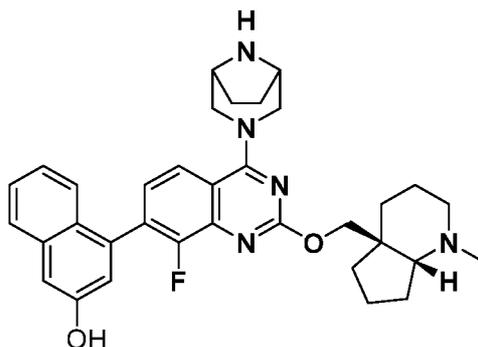
33С

[0484] К раствору трет-бутил 3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (185 мг, 0,406 ммоль), ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанола (68,8 мг, 0,406 ммоль) в безводном THF (2,0 мл) добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (609 мкл, 0,609 ммоль) при 0°C в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex, Luna 5 микрон 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 12 минут, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA(10:90:0,1)) с получением трет-бутил 3-(7-бром-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (172 мг, 0,270 ммоль, выход 66,5%) в виде белой пены. LCMS (ESI) m/z : 605 $[M+H]^+$, время удерживания LC: 0,89 мин (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин;

детекция: MS и UV (220 нм)). ^1H ЯМР (499 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 4.50 - 4.20 (m, 6H), 3.69 - 3.42 (m, 3H), 2.77 - 2.54 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.03 - 1.47 (m, 22H).

Пример 33-1

4-(2-{[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



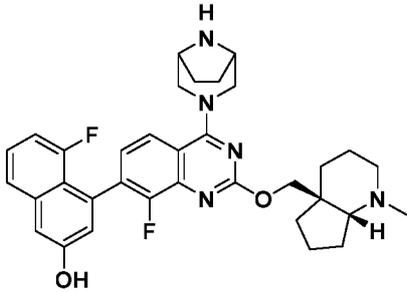
33-1

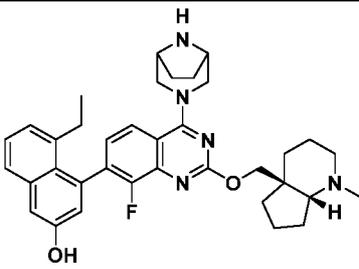
[0485] Смесь трет-бутил 3-(7-бром-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (20 мг, 0,033 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (10,91 мг, 0,035 ммоль), [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (1,078 мг, 1,654 мкмоль) и 2,0 М трехосновного фосфата калия (49,6 мкл, 0,099 ммоль) в диоксане (1 мл) в атмосфере азота перемешивали при 50°C в течение 18 часов. Затем к смеси добавляли EtOAc (5 мл) и слой этилацетата сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил 3-(8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)-хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. LCMS (ESI) m/z: 712 [M+H]⁺. Время удерживания LC: 0,95 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В за 1 минуту, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм)). Раствор трет-бутил 3-(8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата в DCM (0,6 мл), TES (1 капля) и TFA (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали.

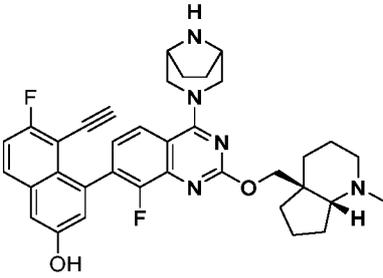
Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex, Luna 5 микрон, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 12 минут, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Чистую фракцию загружали в катионно-полимерный картридж Oasis MCX смешанного типа (150 мг), картридж промывали метанолом (30 мл) и продукт элюировали 0,1 N аммиаком в метаноле (5,0 мл). Аммиачный элюент концентрировали. Чистый продукт лиофилизировали с помощью ACN/H₂O (1:1, 5 мл) с получением 4-(2-[[[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил]нафталин-2-ола (10,83 мг, 0,019 ммоль, выход 55,9 %) в виде белого порошка. LCMS (ESI) m/z: 568 [M+H]⁺. Время удерживания LC: 0,74 мин (Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В в течение 1 минуты, затем удерживание 0,5 минут при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детекция: MS и UV (220 нм)). ¹H ЯМР (499 МГц, METHANOL-d₄) δ 7.87 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.75 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.42 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, J=2.5 Гц, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 2.90 (br t, J=6.2 Гц, 1H), 2.68 (ddd, J=11.6, 7.9, 4.1 Гц, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.68 (m, 12H), 1.58 (td, J=8.9, 3.9 Гц, 1H).

[0486] Соединения по примерам в таблице 10 получали в соответствии с методиками, описанными в примере 33, с использованием соответствующих исходных материалов.

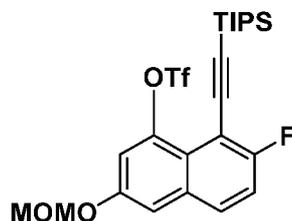
Таблица 10

| Номер примера | Структура | Название | MS m/z: [M+H] ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|---|--|----------------------------|---|
| 33-2 |  | 4-(2-[[[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил]-5-фторнафталин-2-ол | 586 | ¹ H ЯМР (499 МГц, METHANOL-d ₄) δ 7.82 (d, J=8.7 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.38 (td, J=7.9, 5.0 Гц, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (d, J=2.3 Гц, 1H), 6.90 (dd, |

| | | | |
|------|--|--|---|
| | | | <p>J=13.1, 7.5 Гц, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 3H), 4.31 (dd, J=10.8, 3.9 Гц, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 4H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.75 (br dd, J=8.1, 3.5 Гц, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.40 (br d, J=4.3 Гц, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 6H), 1.86 - 1.69 (m, 7H), 1.67 - 1.57 (m, 1H)</p> |
| 33-3 |  | <p>4-(2-([(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси)-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол</p> | <p>596 ¹H ЯМР (499 МГц, METHANOL-d₄) δ 7.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.62 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.34 (dd, J=8.0, 7.2 Гц, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.8 Гц, 1H), 6.93 (d, J=2.6 Гц, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 4.26 (dd, J=10.7, 6.2 Гц, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 2.90 (br t, J=6.1 Гц, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.67 (m, 12H), 1.64 -</p> |

| | | | | |
|------|---|--|-----|--|
| | | | | 1.52 (m, 1H),
0.88 (td,
J=7.4, 2.1 Гц,
3H) |
| 33-4 |  | 4-(2-{[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4а-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол | 610 | ¹ H ЯМР (499 МГц, МЕТНАНОL-d ₄) δ 7.85 (t, J=7.4 Гц, 1H), 7.79 (t, J=6.7 Гц, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.10 (d, J=2.5 Гц, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 3H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 4H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 3H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.72 (m, 12H), 1.71 - 1.59 (m, 1H) |

Получение промежуточного соединения 34-1: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}нафталин-1-ил трифторметансульфонат

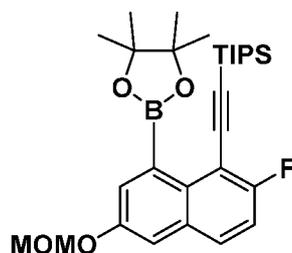


34-1

[0487] К раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}нафталин-1-ола (промежуточное соединение 16-2) (8,6 г, 22,25 ммоль) и DIPEA (11,66 мл, 66,7 ммоль) в DCM (35 мл), добавляли по каплям трифликовый ангидрид (5,64 мл, 33,4 ммоль) при -40°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и

экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep® 80 г, от 5 до 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}нафталин-1-ил трифторметансульфоната (8,5 г, 16,39 ммоль, выход 73,7%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (dd, J = 9.3, 5.8 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.65 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.31 - 1.08 (m, 21H).

Получение промежуточного соединения 34-2: {2-[2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил]этинил}трис(пропан-2-ил)силан



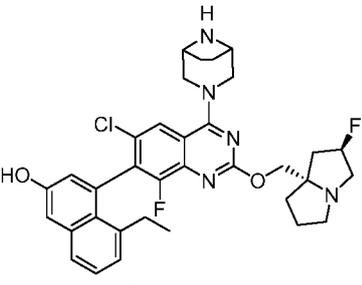
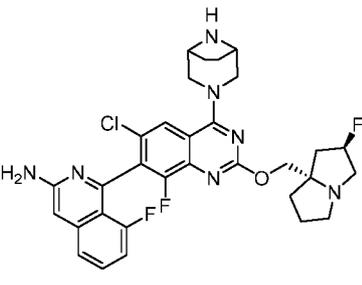
34-2

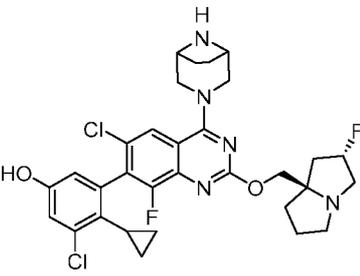
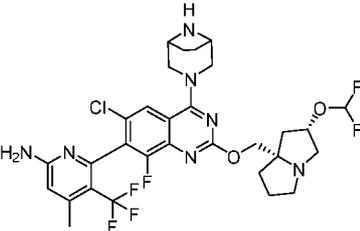
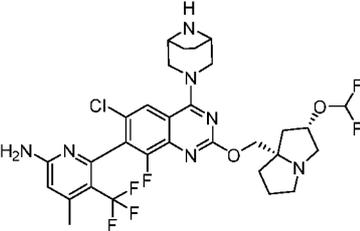
[0488] К дегазированному раствору 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}нафталин-1-ил трифторметансульфоната (4,0 г, 7,48 ммоль), ацетата калия (2,203 г, 22,45 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (3,80 г, 14,96 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,547 г, 0,748 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием прибора CombiFlash (колонка RediSep®, 40 г, 10% EtOAc в петролейном эфире) с получением {2-[2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил]этинил}трис(пропан-2-ил)силана (2,4 г, 4,68 ммоль, выход 62,6 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) m/z 513.4 [M+1]⁺.

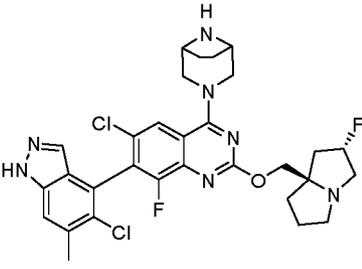
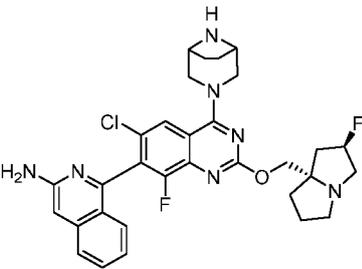
[0489] Соединения по примерам в таблице 11 получали в соответствии с методиками, описанным выше, из соответствующих исходных материалов.

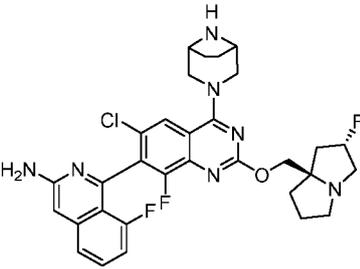
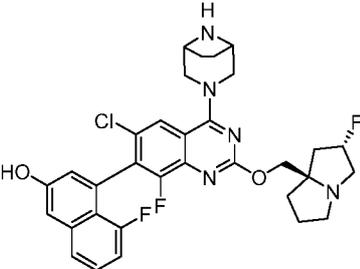
Таблица 11

| Номер примера | Структура | Название | LCMS (M+H) ⁺ | ¹ H ЯМР |
|---------------|-----------|--|-------------------------|--|
| 34-1 | | 2-{[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил] метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторхиназолин | 604.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.09 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 6.9 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 1.2, 7.1 Гц, 1H), 5.40 - 5.14 (m, 1H), 4.41 (br d, J = 12.1 Гц, 1H), 4.33 (br d, J = 12.5 Гц, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.67 (br d, J = 12.6 Гц, 1H), 3.59 (br d, J = 12.3 Гц, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.41 (br dd, J = 7.4, 12.0 Гц, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.72 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Гц, 3H) |
| 34-2 | | 4-(2-{[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил] метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол | 610.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.86 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 6.94 (dd, J = 13.3, 7.3 Гц, 1H), 5.45 - 5.17 (m, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 3.96 (m, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 4H), 3.54 (br d, J = 8.3 Гц, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 3.00 (br s, 1H), 2.82 (br d, J = 6.5 Гц, 1H), 2.19 - 1.97 (m, 4H), 1.77 - 1.60 (m, 6H). |
| 34-3 | | 4-(2-{[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил] метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол | 620.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.89 (d, J = 1.5 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Гц, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 5.37 - 5.18 |

| | | | | |
|------|--|---|-------|--|
| | | о[3.2.1]октан
-3-ил}-8-фто
рхиназолин-7
-ил)-5-этилна
фталин-2-ол | | (m, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 4H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.64 (br d, J = 8.8 Гц, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H). |
| 34-4 |  <p>Изомер 2</p> | 4-(2-{[(2R,7a S)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол | 620.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm = 7.89 (d, J = 1.0 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Гц, 1H), 5.37 - 5.18 (m, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 4H), 3.14 - 2.99 (m, 3H), 2.82 (br d, J = 6.6 Гц, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.65 (br d, J = 5.6 Гц, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Гц, 3H). |
| 34-5 |  | 1-(2-{[(2R,7a S)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхинолин-3-амин | 610.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.85 (d, J = 0.8 Гц, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.36 - 5.18 (m, 1H), 4.35 (br d, J = 12.0 Гц, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.09 (d, J = 10.3 Гц, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.73 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 4H). |

| | | | |
|------|---|---|--|
| 34-6 |  | 3-(2-{[(2S,7a R)-2-фторгексагидро-1Н-пирролизи 7а-ил] метокси}-6-х лор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-хлор-4-циклопропи лфенол | 616.2
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.87 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 6.56 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 4.34 (br d, J = 11.5 Гц, 1H), 4.23 (br d, J = 9.8 Гц, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.48 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.53 (m, 8H), 0.63 - 0.46 (m, 2H), 0.21 - 0.06 (m, 2H). |
| 34-7 |  <p style="text-align: center;">Изомер 1</p> | 6-(2-{[(2S,7a S)-2-(дифтор метокси)-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил] метокси}-6-х лор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-илуl}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(три фторметил) пиридин-2-амин | 672.2
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.81 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.60 (br t, J = 69.6 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.83 (br t, J = 4.3 Гц, 1H), 4.30 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 4.19 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 4H), 3.05 - 3.0 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 4H). |
| 34-8 |  <p style="text-align: center;">Изомер 2</p> | 6-(2-{[(2S,7a S)-2-(дифтор метокси)-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил] метокси}-6-х лор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин- | 672.2
¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.81 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 6.60 (br t, J = 69.6 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.83 (br t, J = 4.3 Гц, 1H), 4.30 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 4.19 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 4H), 3.05-3.0 (m, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.88 (m, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.88 |

| | | | | |
|-------|---|--|-------|---|
| | | 2-амин | | (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 4H). |
| 34-9 |  | 2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-7-(5-хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхириазолин | 614.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 13.38 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 1H), 4.31 (br d, J = 12.1 Гц, 2H), 4.12- 4.07 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 4H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 4H), 1.94 - 1.74 (m, 6H), 1.67 - 1.62 (m, 4H). |
| 34-10 |  | 1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхириазолин-7-ил)изохинолин-3-амин | 592.2 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.91 (d, J = 1.3 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.1 Гц, 1H), 7.25 (br d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.38 - 5.19 (m, 1H), 4.33 (br dd, J = 10.1, 3.5 Гц, 2H), 4.10 (t, J = 10.9 Гц, 1H), 4.00 (t, J = 10.1 Гц, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 4H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.66 (br s, 3H) |

| | | | | |
|-------|--|--|--------|---|
| 34-11 |  | 1-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-8-фторизохинолин-3-амин | 614.20 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.85 (d, J = 1.1 Гц, 1H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 5.41 - 5.12 (m, 1H), 4.36 (br d, J = 12.4 Гц, 1H), 4.20 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 3H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.74 (m, 5H), 1.65 - 1.60 (m, 4H). |
| 34-12 |  | 4-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-{{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-5-фторнафталин-2-ол | 610.20 | ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Гц, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.06 - 6.91 (m, 2H), 5.40 - 5.10 (m, 1H), 4.34 (br d, J = 12.3 Гц, 1H), 4.22 (br d, J = 11.3 Гц, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 4H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.65 - 1.60 (m, 4H). |

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анализ разрушения KRAS^{G12D} RAF

[0490] Рекombинантный KRAS G12D, нагруженный GMPPNP (5 нМ), обрабатывали соединением при комнатной температуре в течение 20 минут в буфере для анализа (50 мМ Трис, pH 7,5, 100 мМ NaCl, 1 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 100 мкг/мл BSA). Добавляли рекombинантный GST-RAF1 RBD (9 нМ), затем добавляли SA-Tb (0,25 нМ) и реакцию смесь инкубировали в течение 3 часов. Измеряли сигнал HTRF (PerkinElmer Envision), рассчитывали соотношение сигналов ($\lambda_{em} 520 / \lambda_{em} 495$), и значения IC₅₀ рассчитывали по кривой доза-эффект.

Анализ нуклеотидного обмена KRASG12D

[0491] Рекombинантный KRAS G12D, нагруженный GDP (20 нМ), обрабатывали соединением при комнатной температуре в течение 20 минут в аналитическом буфере (10 мМ HEPES, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0,0025% Igepal-CA630, 0,05% BSA, 1 мМ DTT, 0,5 нМ SA-Tb). Добавляли BIODIPY-меченный GDP (400 нМ) и рекombинантный SOS (10 нМ) и реакционную смесь инкубировали в течение 30 минут. Измеряли сигнал HTRF (PerkinElmer Envision), рассчитывали соотношение сигналов ($\lambda_{em} 520 / \lambda_{em} 495$) и значения IC₅₀ рассчитывали по кривой доза-эффект.

[0492] Значения IC₅₀ для соединений, описанных в настоящем документе, показаны в Таблице 12.

Table 12

| Пример # | Анализ разрушения
KRAS ^{G12D} RAF
(IC ₅₀ , μ M) | Анализ нуклеотидного
обмена KRAS ^{G12D}
(IC ₅₀ , μ M) |
|----------|---|---|
| 1-1 | 4.28 | 0.01 |
| 1-2 | >100 | 0.20 |
| 1-3 | 56.51 | 0.04 |
| 1-4 | 4.02 | 0.03 |
| 1-5 | 36.10 | -- |
| 1-6 | 12.19 | 0.04 |
| 1-7 | >100 | 22.94 |
| 1-8 | 11.69 | 0.09 |
| 2-1 | 5.33 | 0.12 |
| 2-2 | 73.86 | 4.34 |
| 3-1 | 6.27 | 0.10 |
| 4-1 | >100 | 5.46 |
| 5-1 | 85.30 | 1.71 |
| 5-2 | >100 | 1.16 |
| 6-1 | 6.81 | 0.22 |
| 6-2 | 28.11 | 0.49 |
| 6-3 | 34.03 | 0.71 |
| 6-4 | >100 | 1.13 |
| 6-5 | >100 | 19.0 |
| 6-6 | >100 | 3.4 |

| | | |
|------|-------|-------|
| 6-7 | >100 | 6.9 |
| 6-8 | 41.6 | 0.08 |
| 6-9 | >100 | 0.17 |
| 6-10 | >100 | 0.20 |
| 6-11 | >100 | 0.45 |
| 6-12 | >100 | 8.2 |
| 6-13 | >100 | 0.35 |
| 6-14 | >100 | 0.55 |
| 6-15 | >100 | 0.57 |
| 6-17 | >100 | 1.71 |
| 7-1 | >100 | 2.66 |
| 7-2 | 9.44 | 0.30 |
| 7-3 | 20.67 | 12.67 |
| 7-4 | >100 | 7.19 |
| 7-5 | >100 | 43.40 |
| 8-1 | 45.0 | 0.14 |
| 8-2 | >100 | 0.31 |
| 8-3 | 55.8 | 0.09 |
| 8-4 | 42.1 | 1.7 |
| 8-5 | 61.1 | 0.78 |
| 8-6 | 10.5 | 0.05 |
| 8-7 | 88.5 | 0.08 |
| 8-8 | 25.7 | 0.83 |
| 8-9 | 5.8 | 0.02 |
| 9-1 | 0.3 | 0.002 |
| 9-2 | 30.7 | 0.17 |
| 10-1 | 0.3 | 0.007 |
| 10-2 | 2.1 | 0.04 |
| 11-1 | 0.08 | 0.002 |
| 11-2 | 25.0 | 0.5 |
| 12-1 | 0.08 | 0.02 |
| 12-2 | 4.2 | 0.2 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 13-1 | 1.5 | 0.03 |
| 13-2 | 36.9 | 0.7 |
| 14 | 22.0 | 0.03 |
| 15 | 0.5 | 0.006 |
| 16-1 | 14.0 | 0.06 |
| 16-2 | 85.5 | 3.4 |
| 17-1 | 0.12 | 0.01 |
| 17-2 | 0.03 | 0.002 |
| 17-3 | 0.03 | 0.01 |
| 17-4 | 0.01 | 0.02 |
| 18-1 | 0.63 | 0.005 |
| 18-2 | 1.57 | 0.01 |
| 18-3 | 1.28 | 0.01 |
| 18-4 | 2.07 | 0.01 |
| 18-5 | 2.64 | 0.03 |
| 18-6 | 2.26 | 0.02 |
| 18-7 | 0.87 | 0.002 |
| 18-8 | 2.29 | 0.01 |
| 18-9 | 3.44 | 0.01 |
| 18-10 | 1.43 | 0.01 |
| 18-11 | 1.40 | 0.01 |
| 18-12 | 3.94 | 0.03 |
| 18-13 | 3.05 | 0.01 |
| 18-14 | 3.59 | 0.01 |
| 18-15 | 0.14 | 0.04 |
| 18-16 | >100 | 0.10 |
| 18-17 | 6.3 | 0.01 |
| 18-18 | 5.9 | 0.01 |
| 18-19 | 4.7 | 0.01 |
| 18-20 | 3.9 | 0.01 |
| 18-21 | 21.9 | 0.05 |
| 18-22 | 2.5 | 0.005 |

| | | |
|-------|-------|-------|
| 18-23 | 12.8 | 0.03 |
| 19-1 | 0.30 | 0.01 |
| 19-2 | 5.95 | 0.02 |
| 19-3 | 2.13 | 0.02 |
| 19-4 | 52.94 | 0.13 |
| 20-1 | 4.42 | 0.04 |
| 20-2 | 0.39 | 0.02 |
| 20-3 | 0.76 | 0.002 |
| 20-4 | 18.94 | 0.26 |
| 21-1 | 1.35 | 0.02 |
| 21-2 | 16.66 | 0.30 |
| 22-1 | 1.05 | 0.04 |
| 22-2 | 47.84 | 3.91 |
| 23-1 | 0.54 | 0.03 |
| 23-2 | 2.85 | 0.37 |
| 24-1 | 0.27 | 0.02 |
| 24-2 | 6.30 | 0.51 |
| 25-1 | 6.77 | 0.01 |
| 25-2 | 15.07 | 0.03 |
| 26-1 | 1.94 | 0.03 |
| 26-2 | 20.30 | 0.04 |
| 27 | 0.59 | 0.01 |
| 28-1 | 2.91 | 0.07 |
| 28-2 | 0.39 | 0.02 |
| 30 | 2.47 | 0.01 |
| 31-1 | 3.64 | 0.02 |
| 31-2 | 51.67 | 0.53 |
| 32 | 2.45 | 0.01 |
| 33-1 | 0.22 | 0.02 |
| 33-2 | 0.002 | 0.002 |
| 33-3 | 0.08 | 0.02 |
| 33-4 | 0.002 | 0.01 |

| | | |
|-------|------|-------|
| 34-1 | 9.02 | 0.01 |
| 34-2 | 0.12 | 0.02 |
| 34-3 | 2.69 | 0.21 |
| 34-4 | 0.14 | 0.01 |
| 34-5 | 1.54 | 0.01 |
| 34-6 | 0.30 | 0.002 |
| 34-7 | 3.41 | 0.02 |
| 34-8 | 1.25 | 0.02 |
| 34-9 | 5.26 | 0.02 |
| 34-10 | 6.71 | 0.04 |
| 34-11 | 6.61 | 0.04 |
| 34-12 | 0.14 | 0.002 |

[0493] Следует понимать, что раздел «Подробное описание изобретения», а не разделы «Краткое описание» и «Реферат», предназначен для интерпретации формулы изобретения. Разделы «Краткое описание изобретения» и «Реферат» могут быть представлены в одном или больше, но не во всех иллюстративных аспекты настоящего изобретения, в соответствии с намерением автора(ов) изобретения, и, таким образом, не предназначены для ограничения настоящего изобретения и прилагаемой формулы изобретения каким-либо образом.

[0494] Настоящее изобретение было описано выше с помощью функциональных строительных блоков, иллюстрирующих воплощение заданных функций и их взаимосвязей. Границы этих функциональных строительных блоков определены в настоящем документе произвольно для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены, если только будут соответствующим образом выполнены указанные функции и их взаимосвязи.

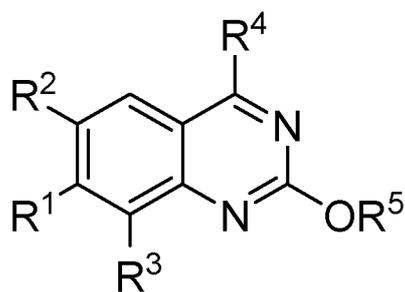
[0495] Представленное выше описание конкретных аспектов настолько полно раскрывает общий характер изобретения, что другие лица смогут, применяя знания в пределах их специальных знаний, легко модифицировать и/или адаптировать для различных вариантов применения такие конкретные аспекты без ненужных экспериментов, не отступая от общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что такие адаптации и модификации находятся в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых аспектов, на основе описаний

и наставлений, представленных в настоящем документе. Следует понимать, что фразеология или терминология используются в настоящем документе с целью описания, а не для ограничения таким образом, что специалист в данной области должен интерпретировать терминологию или фразеологию настоящего описания с учетом представленных в настоящем документе описания и наставления.

[0496] Охват и объем настоящего изобретения не должны ограничиваться каким-либо из описанных выше примерных аспектов, но должны быть определены только в соответствии со следующими пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



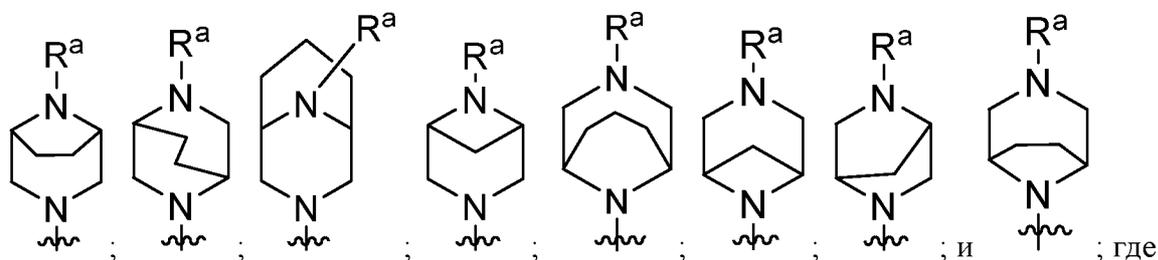
(I);

или его фармацевтически приемлемая соль; где:

R¹ представляет собой арил или гетероарил, где арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, amino, aminoC₁-C₃алкила, C₃-C₄циклоалкила, галогено, галогеноC₁-C₃алкила, гидроксид и гидроксидC₁-C₃алкила;

R² и R³ независимо выбраны из водорода, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, циано, галогено, галогеноC₁-C₃алкила и гидроксид;

R⁴ выбран из:



R^a представляет собой водород или C₁-C₃алкил; и

~~~~~ обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту;

R<sup>5</sup> представляет собой -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-R<sup>6</sup> или -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, где R<sup>6</sup> выбран из:

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил)-; и

пяти-десятичленного моноциклического, бициклического или трициклического полностью насыщенного или полностью ненасыщенного кольца, содержащего один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси,

C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксиС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, бензила, галогено, галогеноС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, гидрокси, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и оксо; где

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пятидесятичленное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, при этом кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксиС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, бензила, галогено, галогеноС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, гидрокси, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и оксо; или

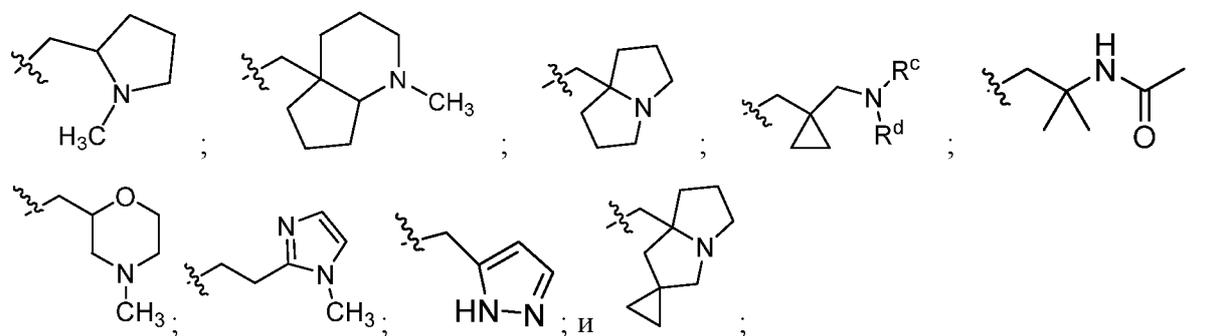
один из R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> выбран из водорода и С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, а другой выбран из водорода, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксикарбонила и С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкилкарбонила.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, каждый, представляют собой галогено.

3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -(С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил)-R<sup>6</sup>.

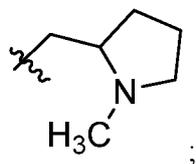
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> замещен, и где один из заместителей в R<sup>1</sup> представляет собой галогеноС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил.

5. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из:



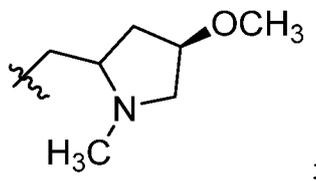
где каждое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксиС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, бензила, галогено, галогеноС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, гидрокси, гидроксиС<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и оксо.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



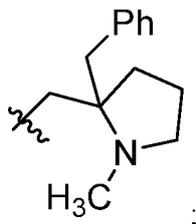
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



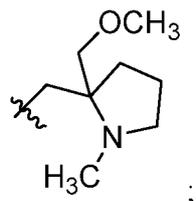
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



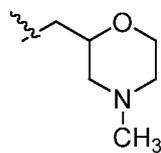
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

9. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



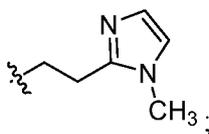
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

10. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



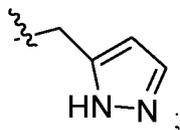
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

11. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



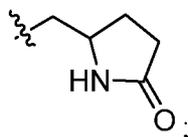
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

12. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



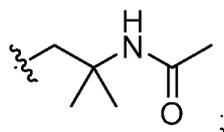
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

13. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

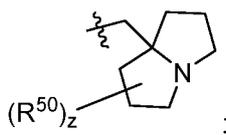
14. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 5, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

15. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  представляет собой восьмичленное бициклическое, полностью насыщенное или полностью ненасыщенное кольцо, содержащее один атом азота, необязательно замещенное одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкокси $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила, гидроксид, гидроксид $C_1$ - $C_3$ алкила и оксо.

16. Соединение по любому из пп. 1-4 или 15, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



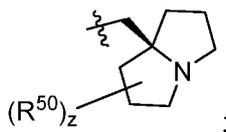
где:

$z$  равен 1, 2 или 3;

каждый  $R^{50}$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкокси $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкокси, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила, гидроксид, гидроксид $C_1$ - $C_3$ алкила и оксо; и

 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

17. Соединение по любому из пп. 1-4, 15 или 16, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



где:

$z$  равен 1, 2 или 3;

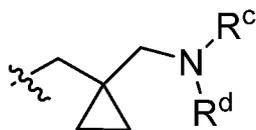
каждый  $R^{50}$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкокси $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_1$ - $C_3$ алкила, бензила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкокси, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила, гидрокси, гидрокси $C_1$ - $C_3$ алкила и оксо; и

 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

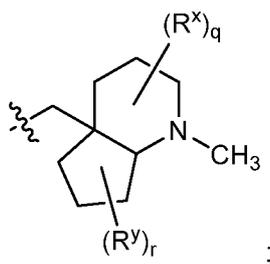
18. Соединение по п. 16 или 17, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $z$  равен 1 и  $R^{50}$  представляет собой галогено.

19. Соединение по п. 16 или 17, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{50}$  представляет собой фтор.

20. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой

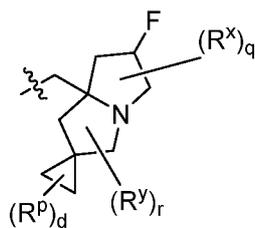


21. Соединение по любому из пп. 1-4 или 15, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



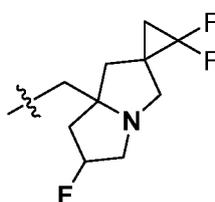
где  $q$  и  $r$ , каждый, независимо равны 0 или 1; и где  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила и гидрокси.

22. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



где  $q$ ,  $r$  и  $d$ , каждый, независимо равны 0 или 1; и где  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^p$  независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогено, галогено $C_1$ - $C_3$ алкила и гидроксиды.

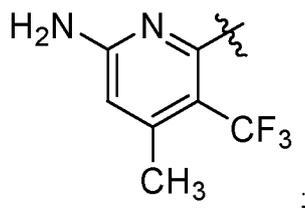
23. Соединение по любому из пп. 1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



24. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой нафтил, причем нафтил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_2$ - $C_4$ алкинила,  $C_3$ циклоалкила, галогено и гидроксиды.

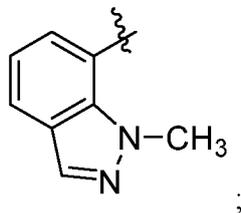
25. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, причем фенил необязательно замещен одной или двумя группами, выбранными из  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, галогено и галогено $C_1$ - $C_3$ алкила.

26. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



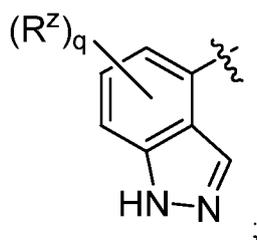
где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

27. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



где обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

28. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



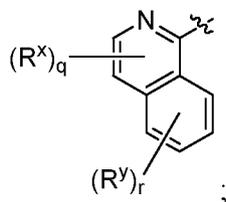
где

$q$  равен 1, 2 или 3;

каждый  $R^z$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкила и галогено; и

обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

29. Соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



где

$q$  и  $r$ , каждый, независимо равны 1, 2 или 3;

$R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогено, галогено- $C_1$ - $C_3$ алкила и гидрокси; и

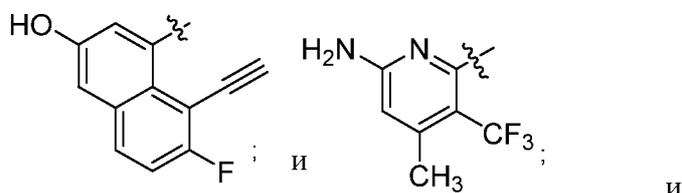
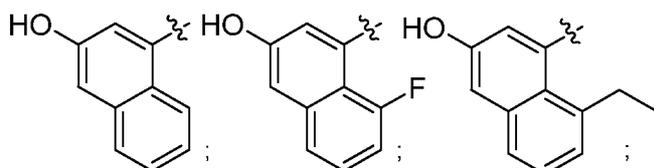
 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

30. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

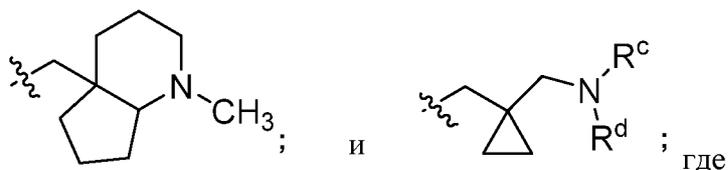
$R^2$  представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой фтор;

$R^1$  выбран из



$R^5$  выбран из



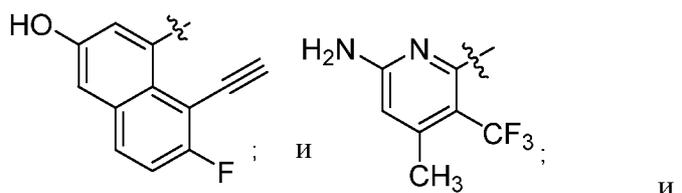
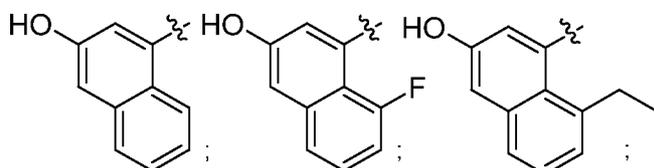
 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

31. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^2$  представляет собой хлор;

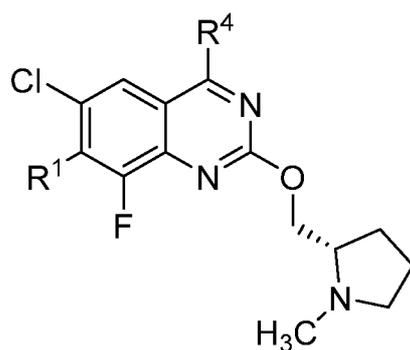
$R^3$  представляет собой фтор;

$R^1$  выбран из





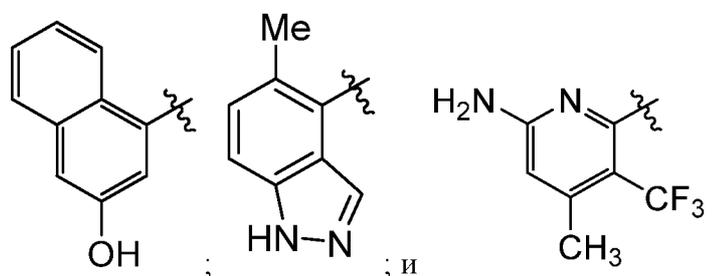
32. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II):



(II);

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  выбран из

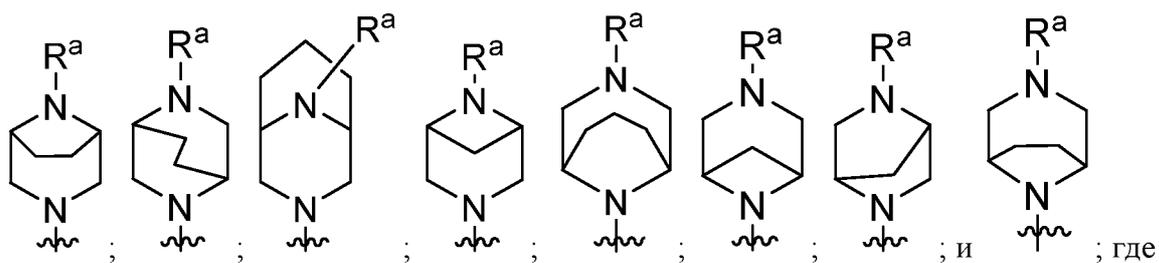


где

обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту;

и

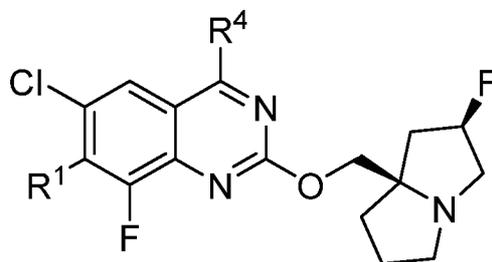
$R^4$  выбран из:



$R^a$  представляет собой водород или  $C_1$ - $C_3$ алкил; и

 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту;

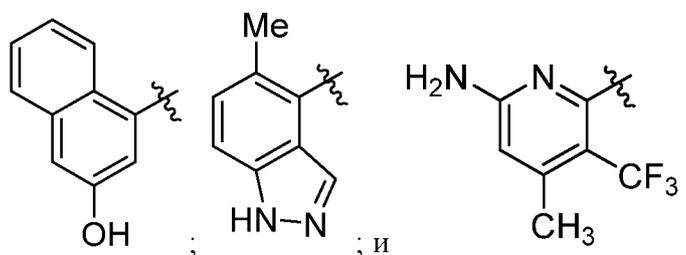
33. Соединение по п. 1, имеющее формулу (III):



(III);

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

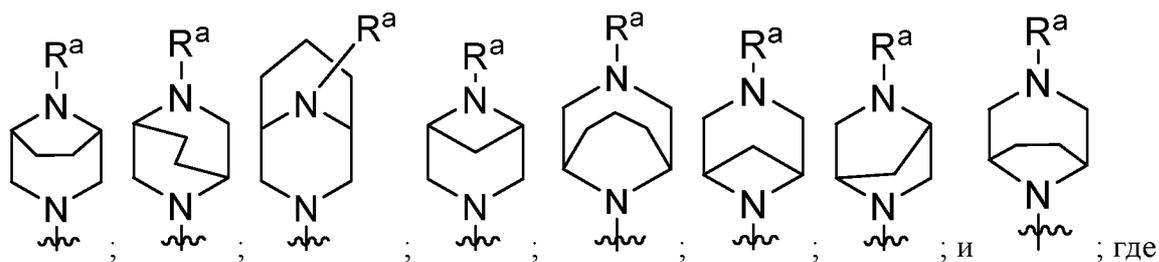
R<sup>1</sup> выбран из



где  обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту;

и

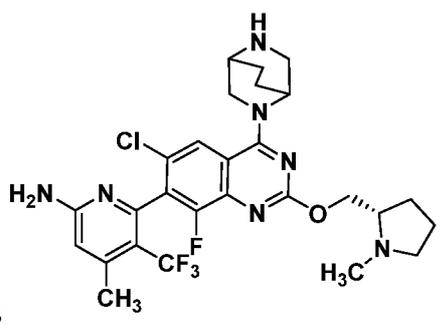
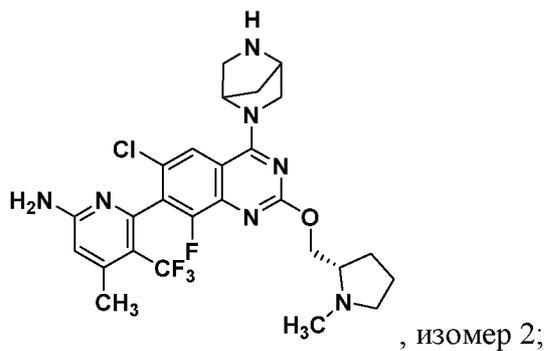
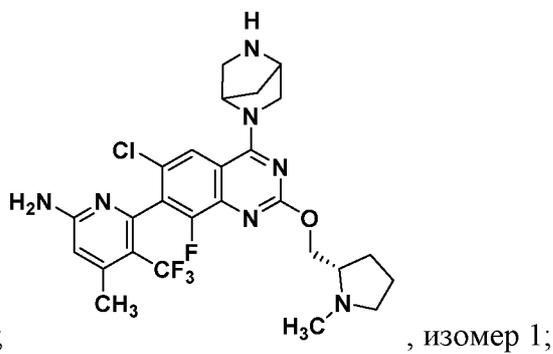
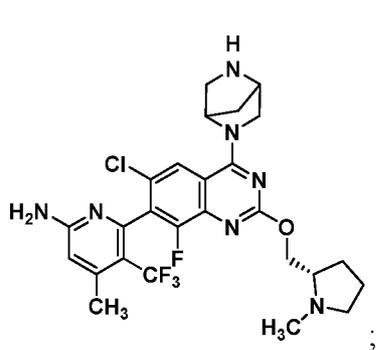
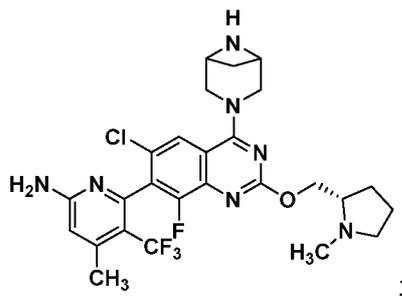
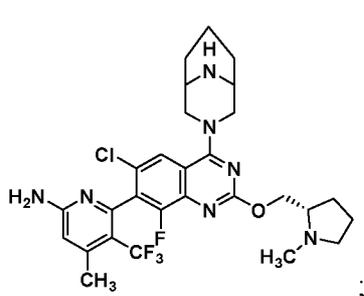
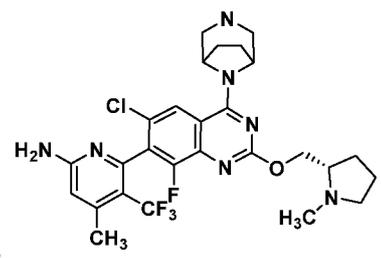
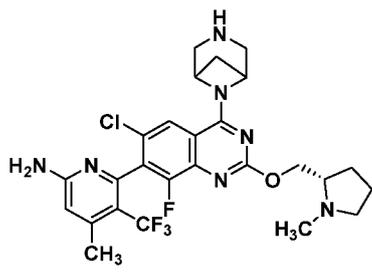
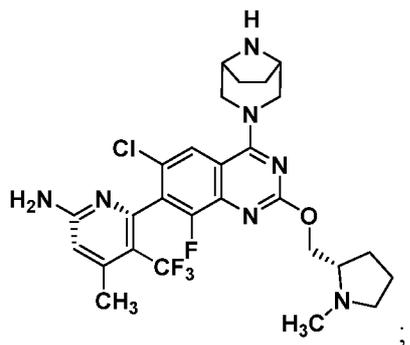
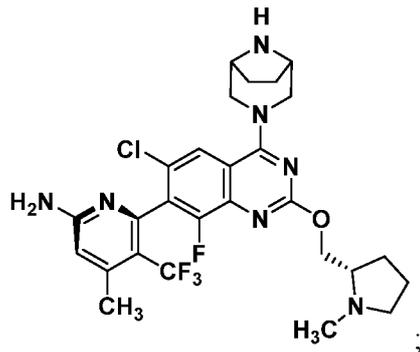
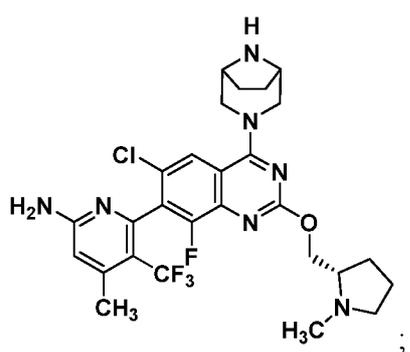
R<sup>4</sup> выбран из:

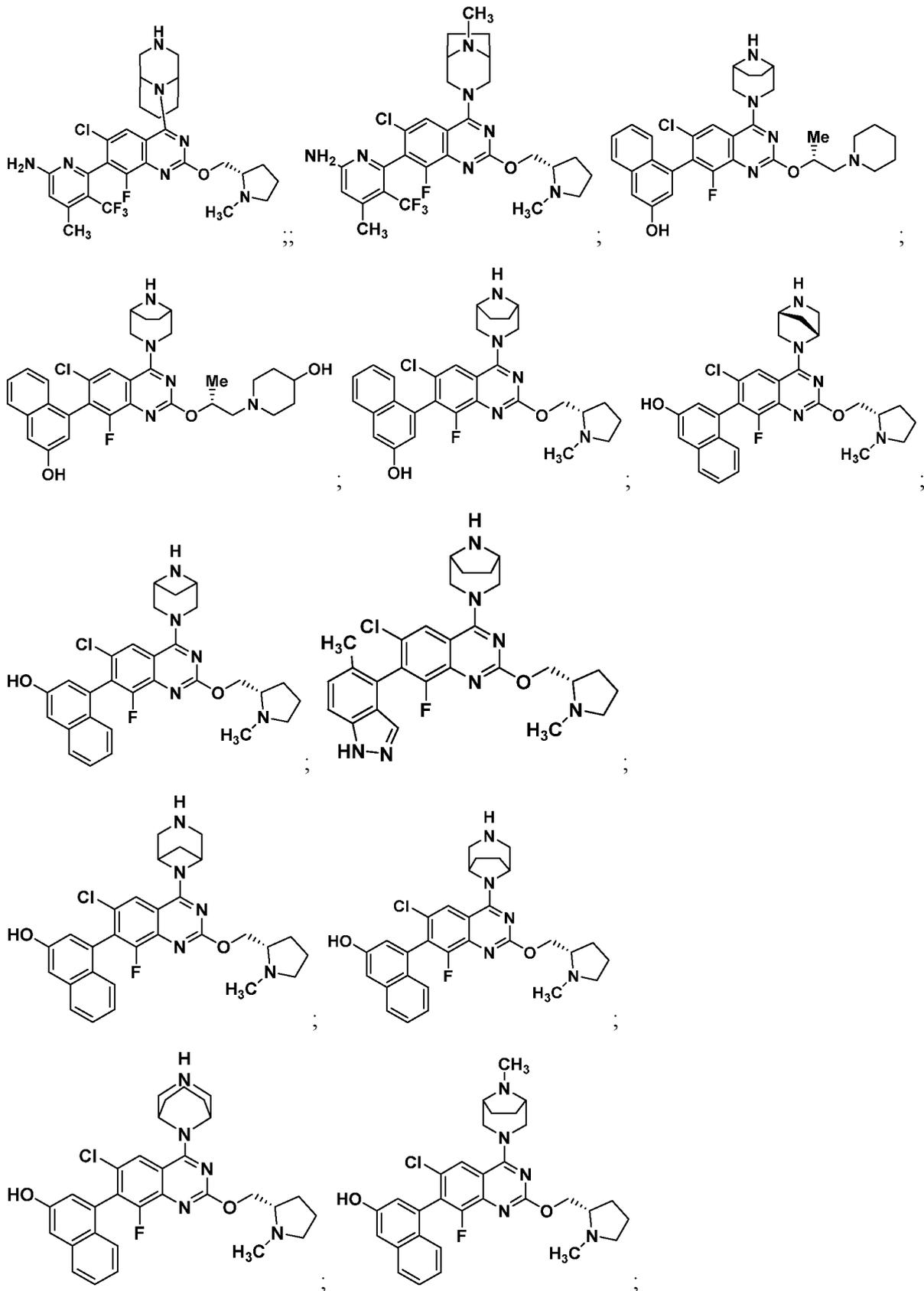


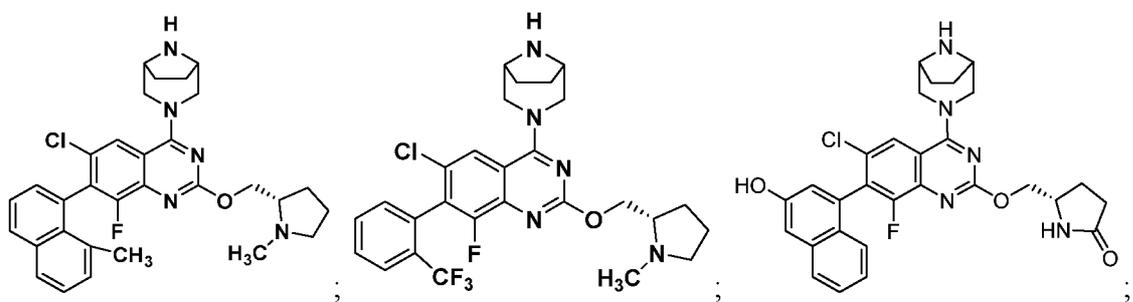
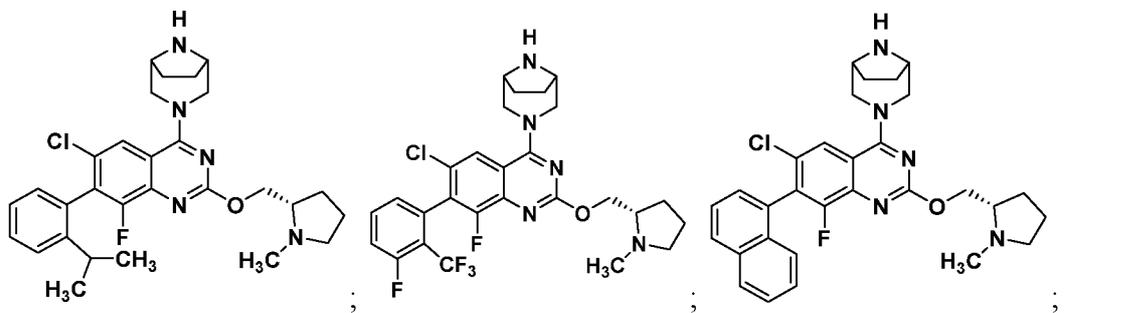
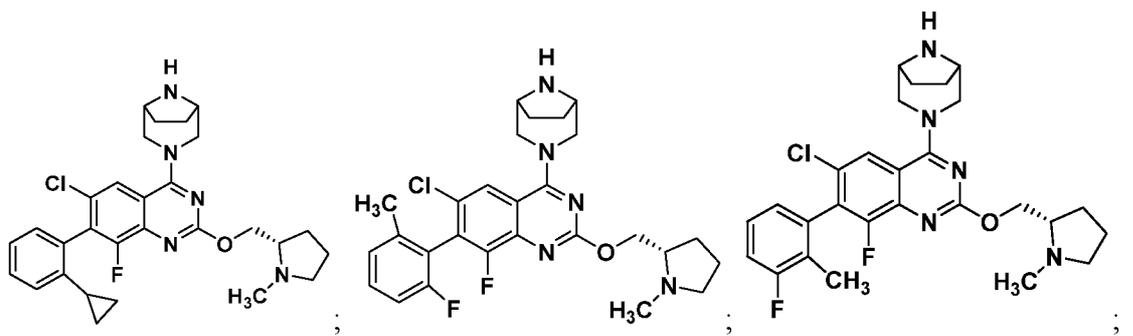
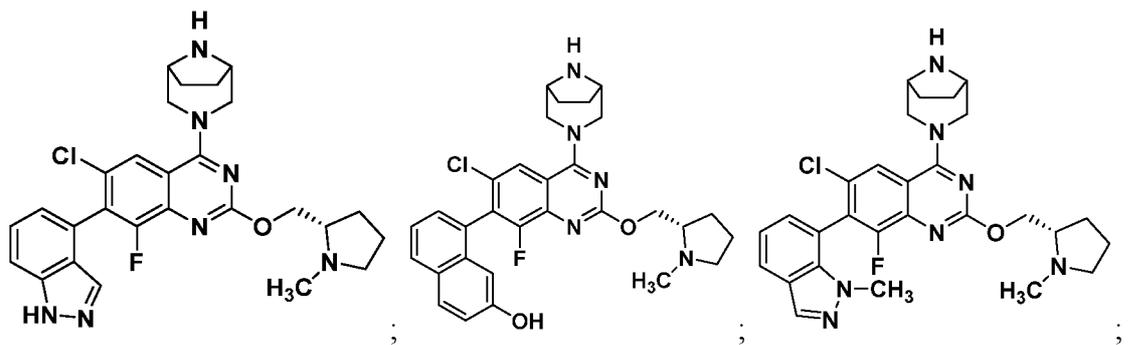
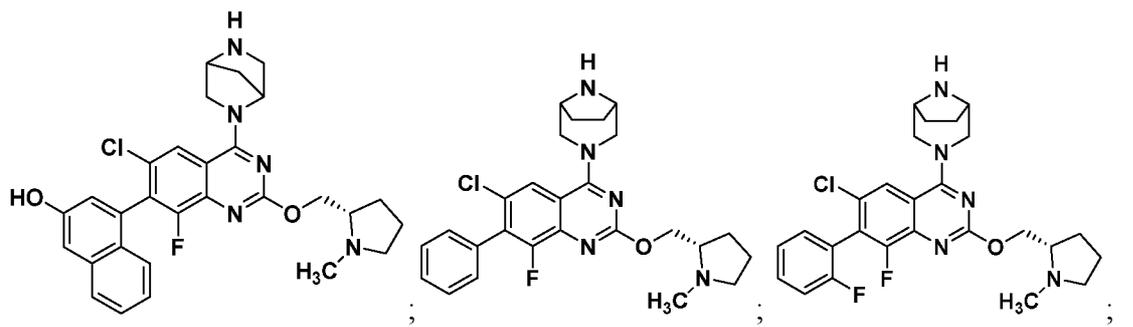
R<sup>a</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил; и

 обозначает точку присоединения к исходному молекулярному фрагменту.

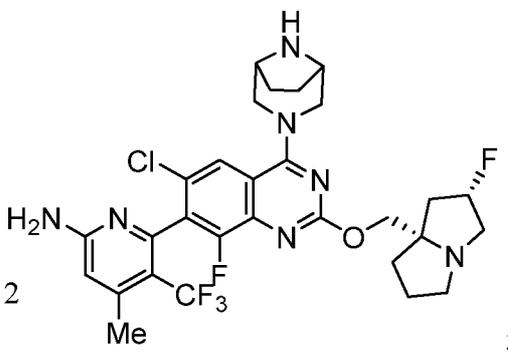
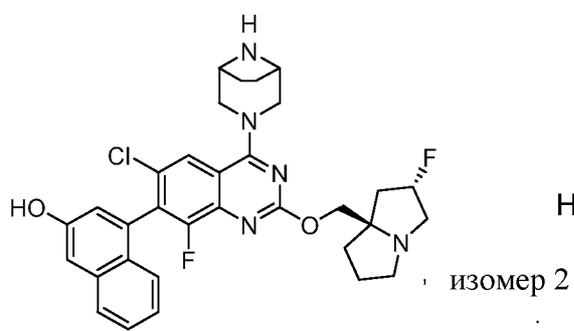
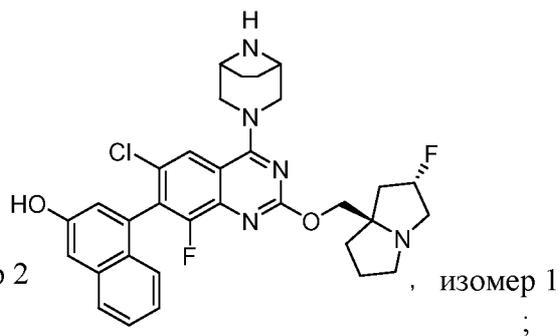
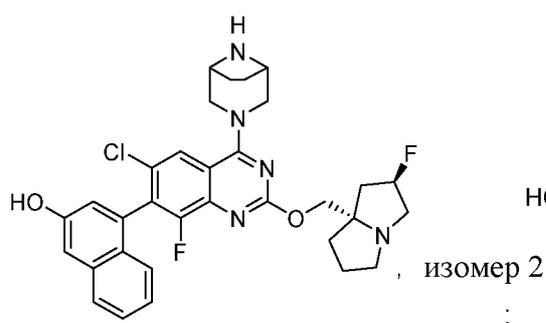
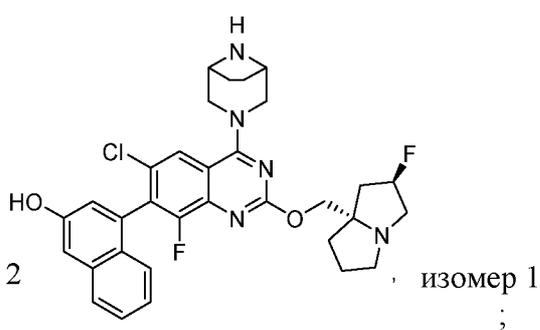
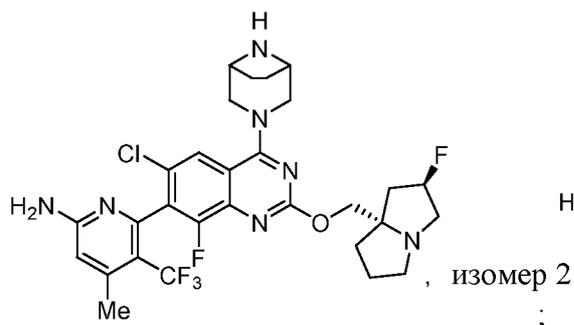
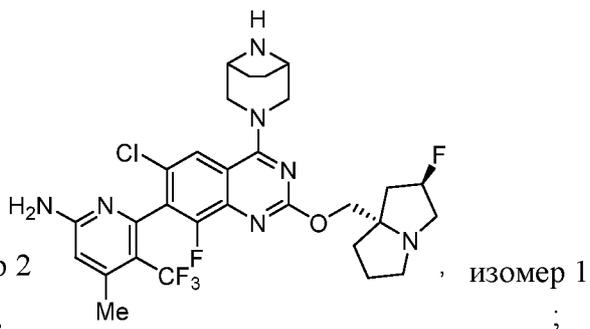
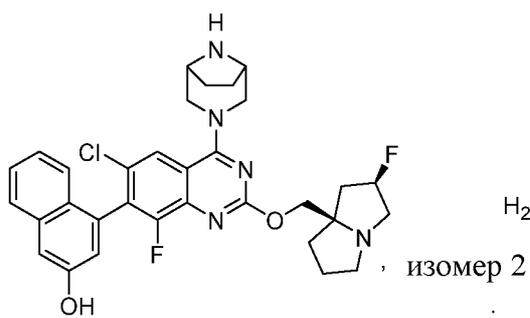
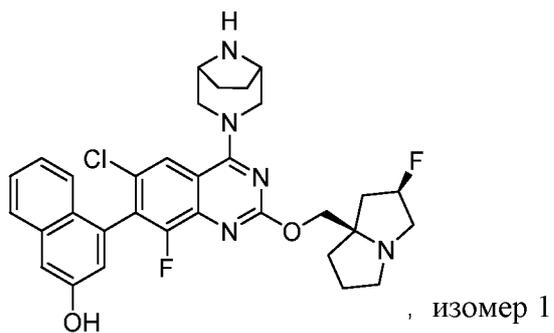
34. Соединение, выбранное из:

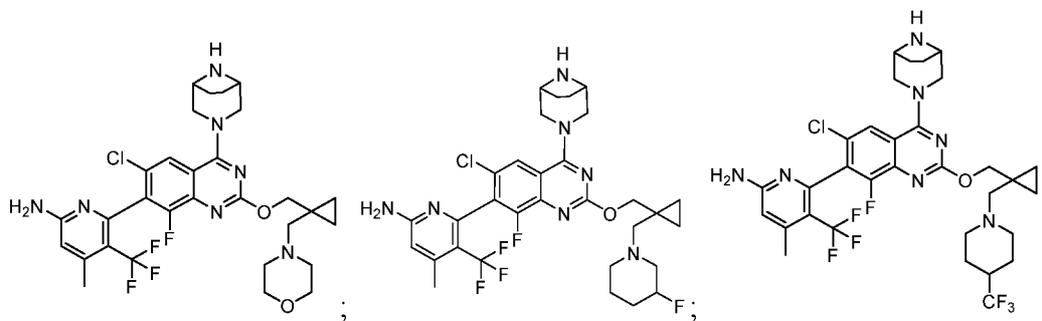
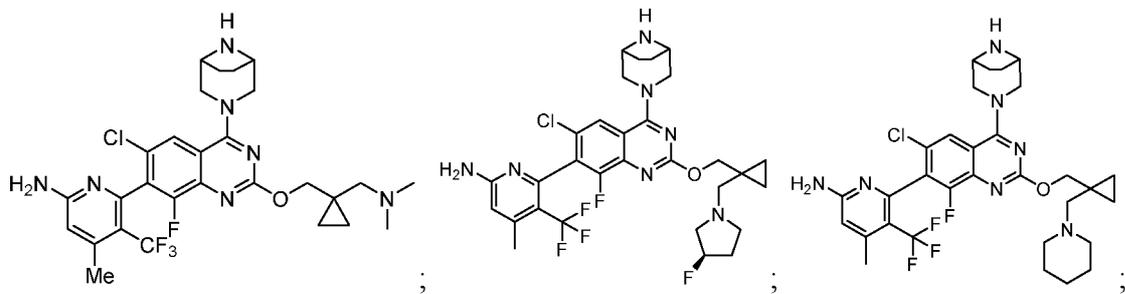
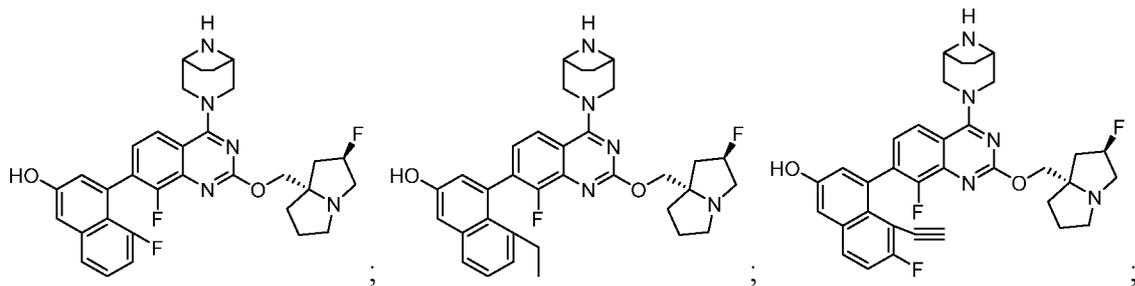
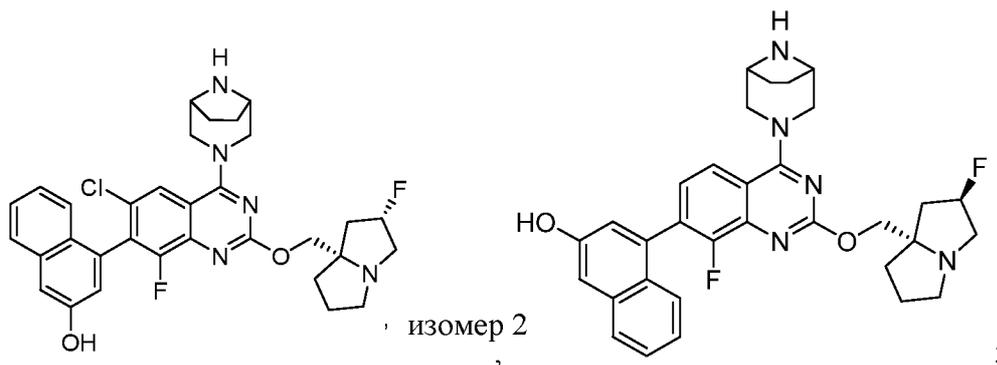
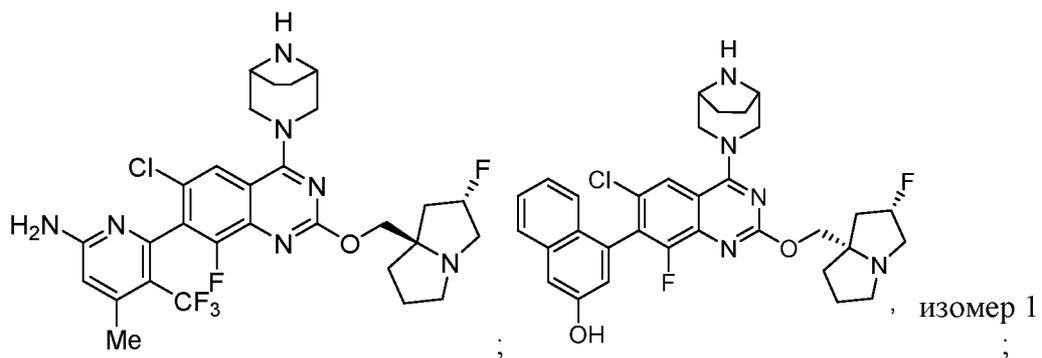


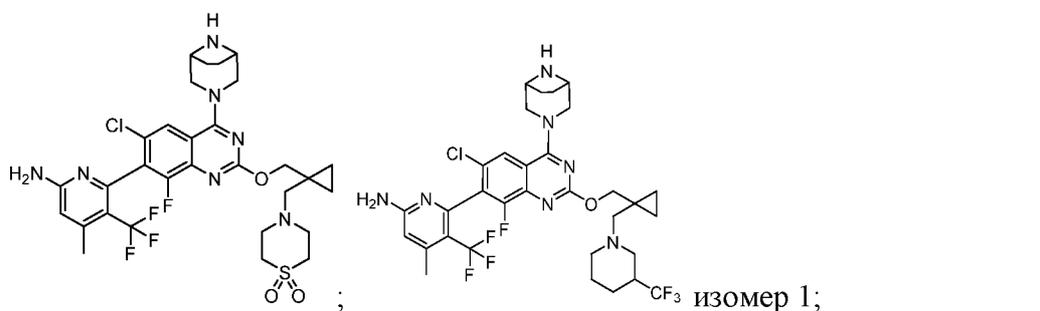
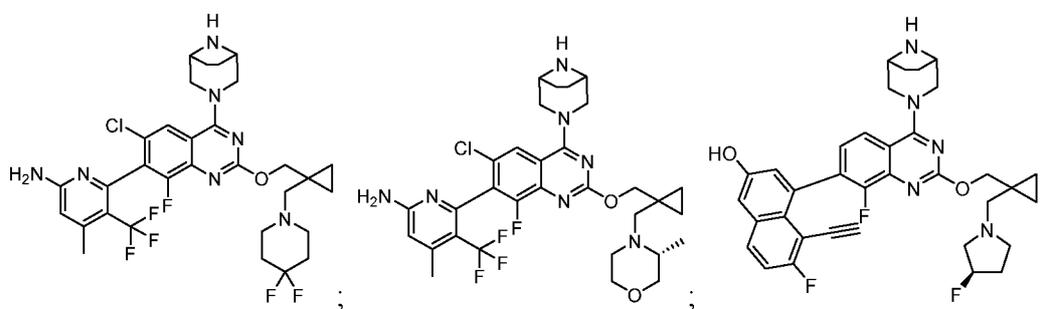
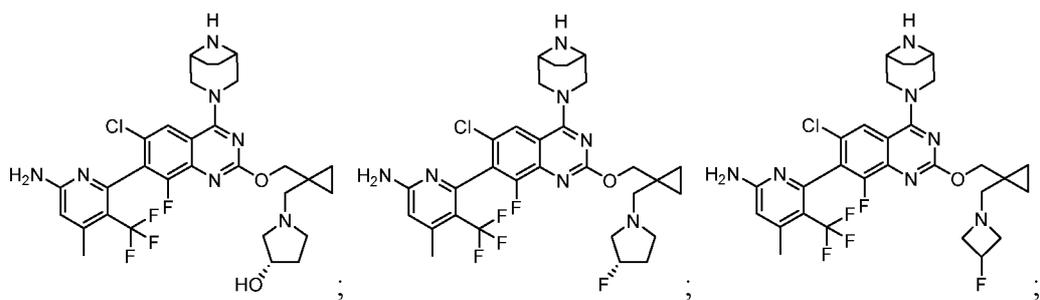
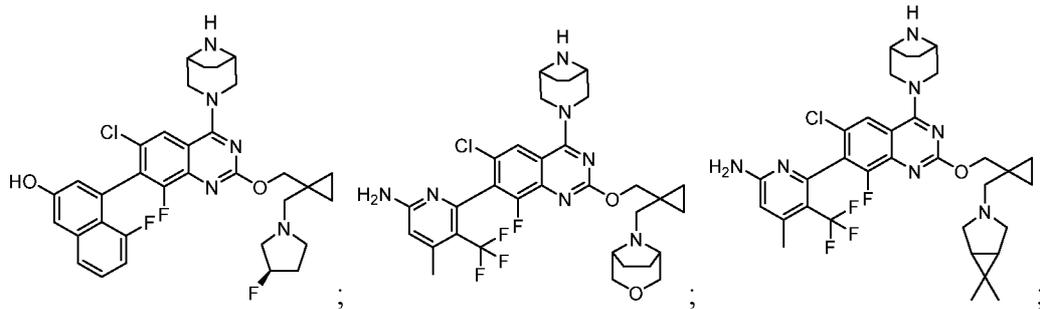


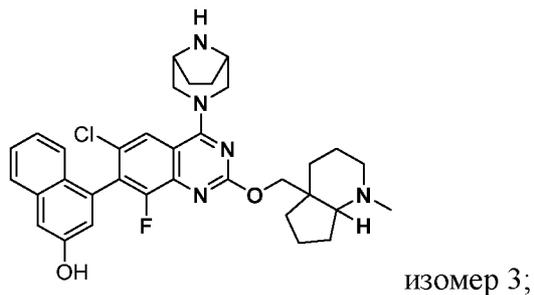
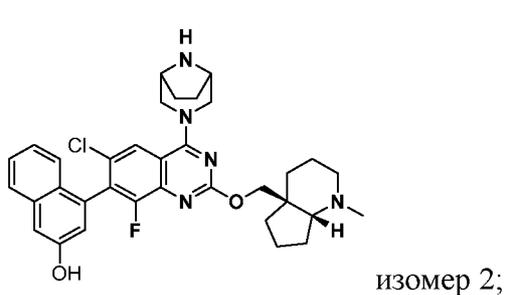
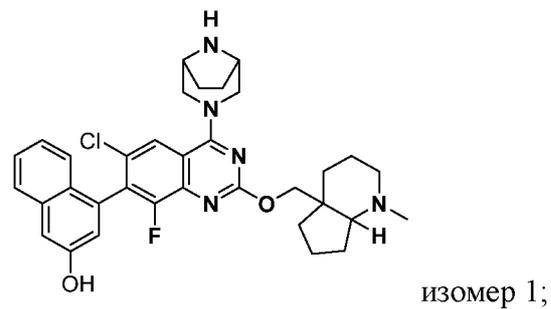
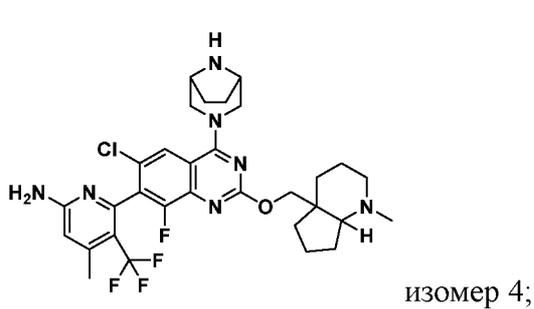
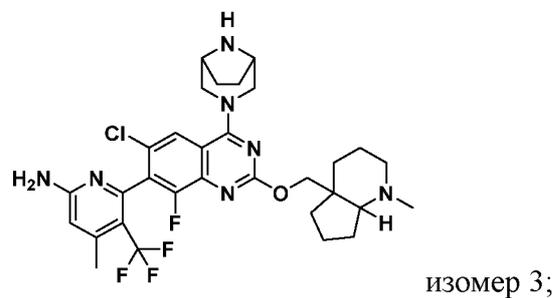
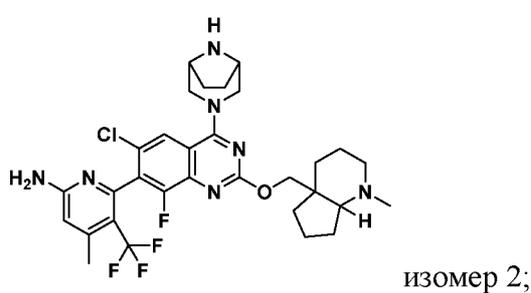
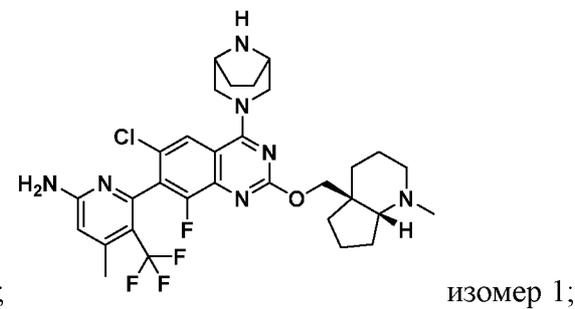
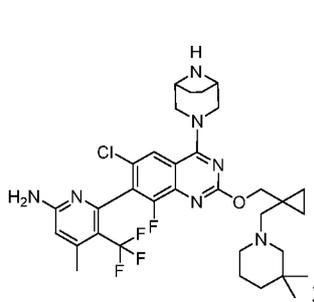
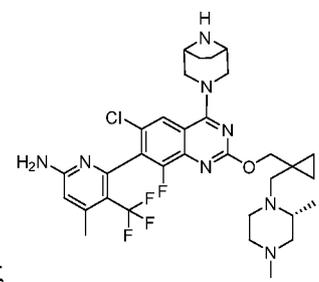
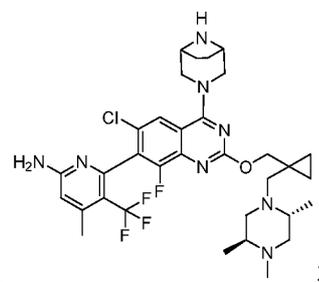
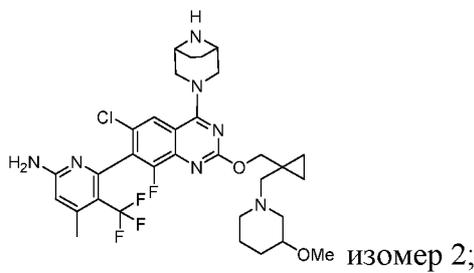
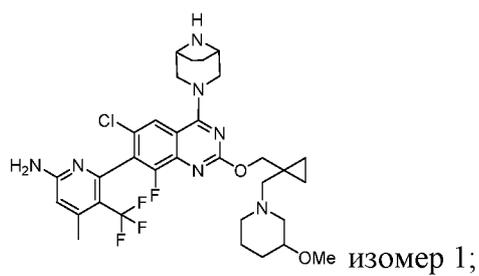
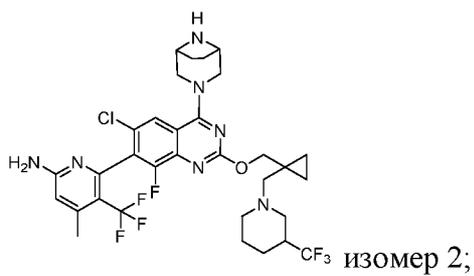


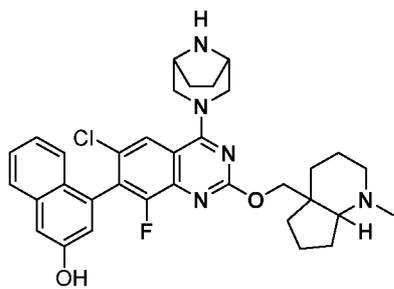




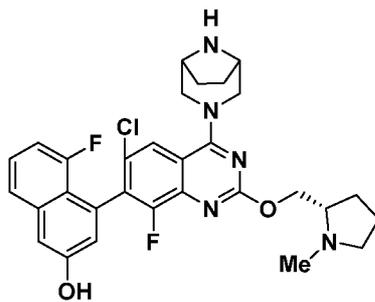




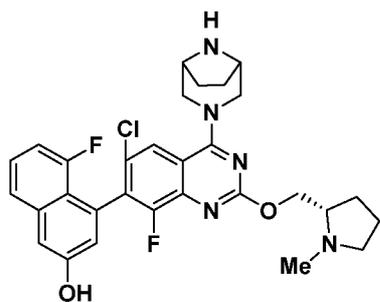




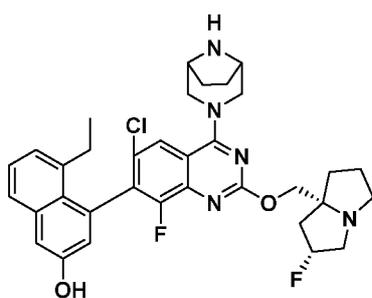
изомер 4;



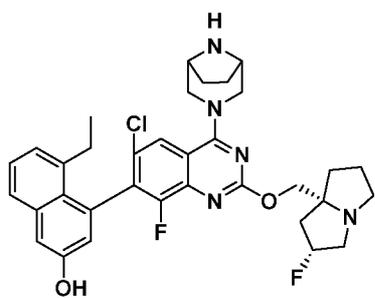
изомер 1;



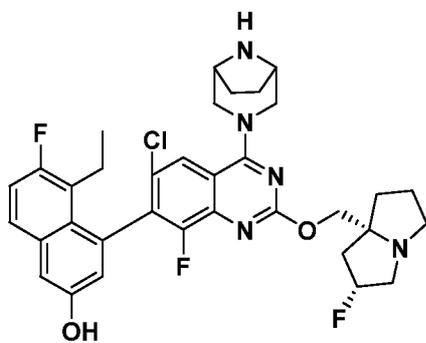
изомер 2;



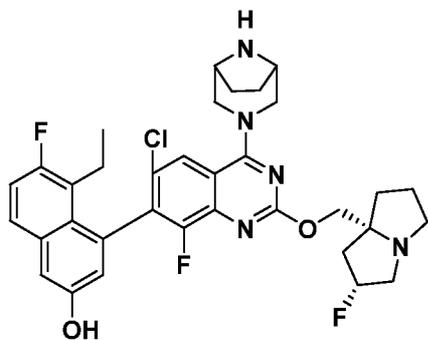
изомер 1;



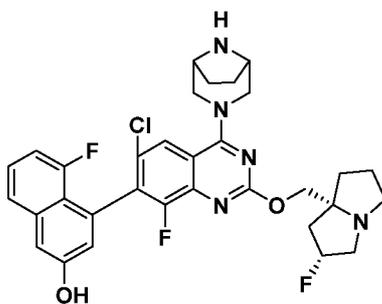
изомер 2;



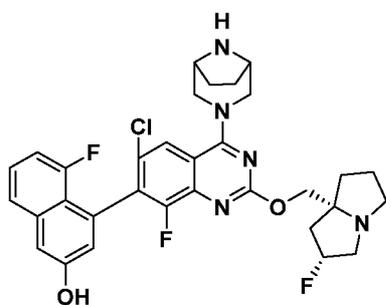
изомер 1;



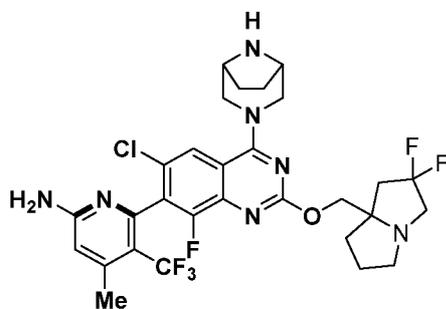
изомер 2;



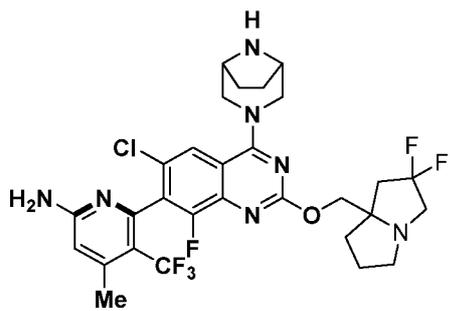
изомер 1;



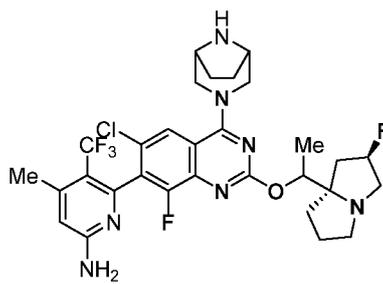
изомер 2;



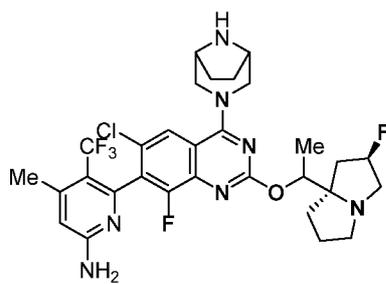
изомер 1;



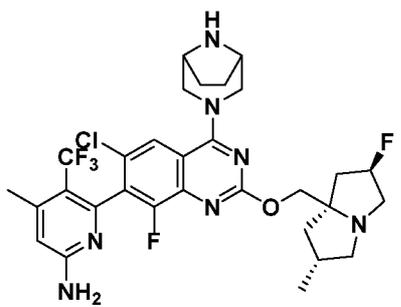
изомер 2;



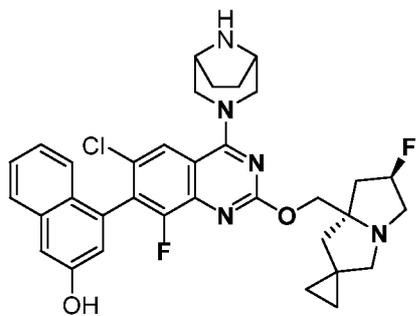
изомер 1;



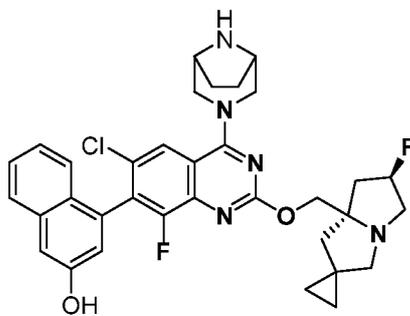
изомер 2;



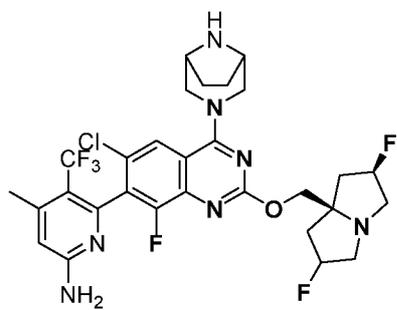
;



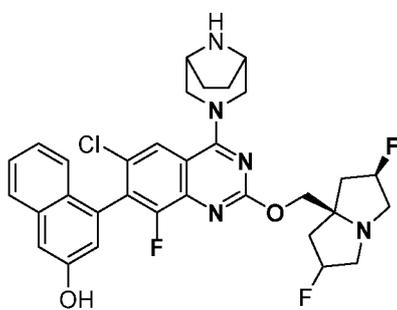
изомер 1;



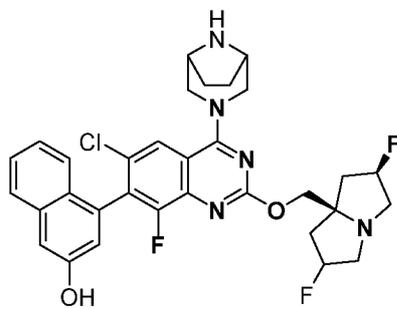
изомер 2;



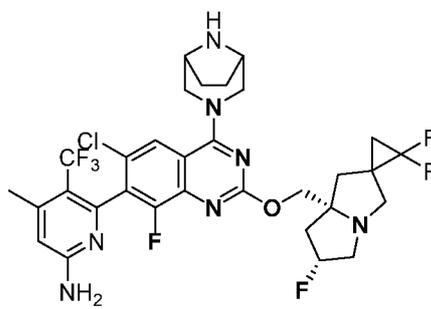
;



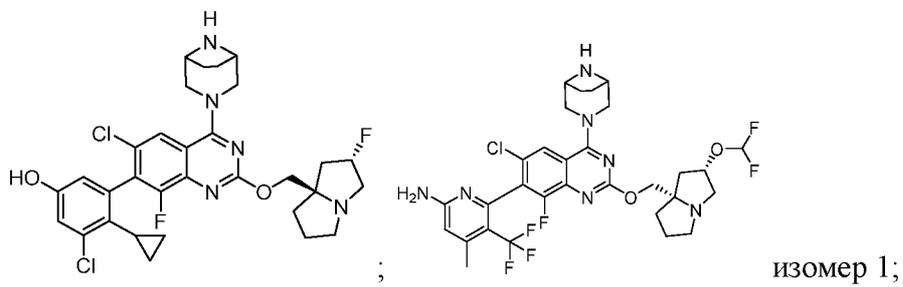
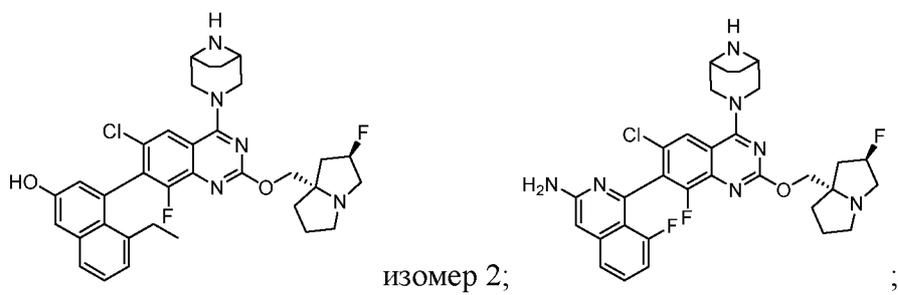
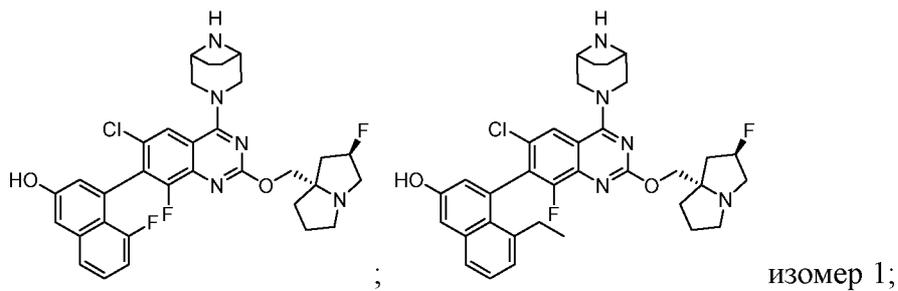
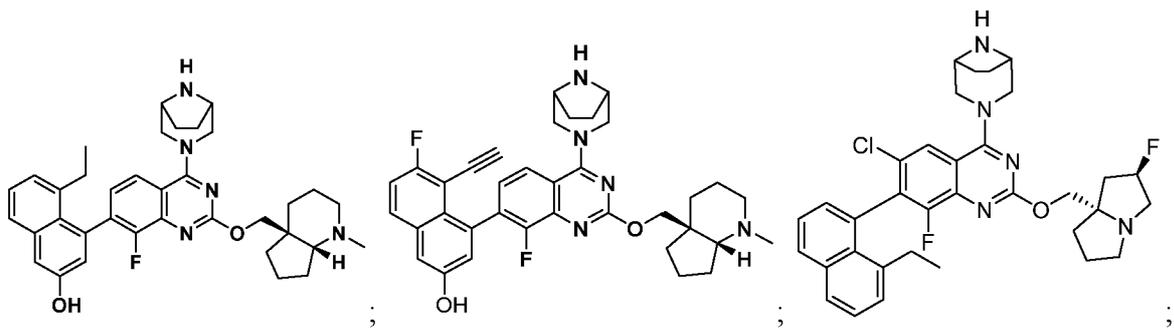
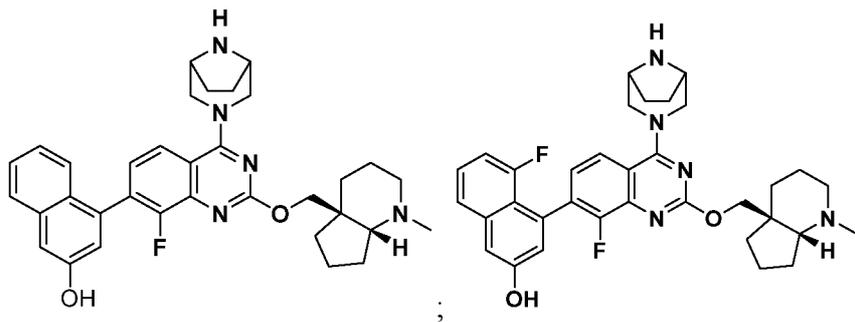
изомер 1;

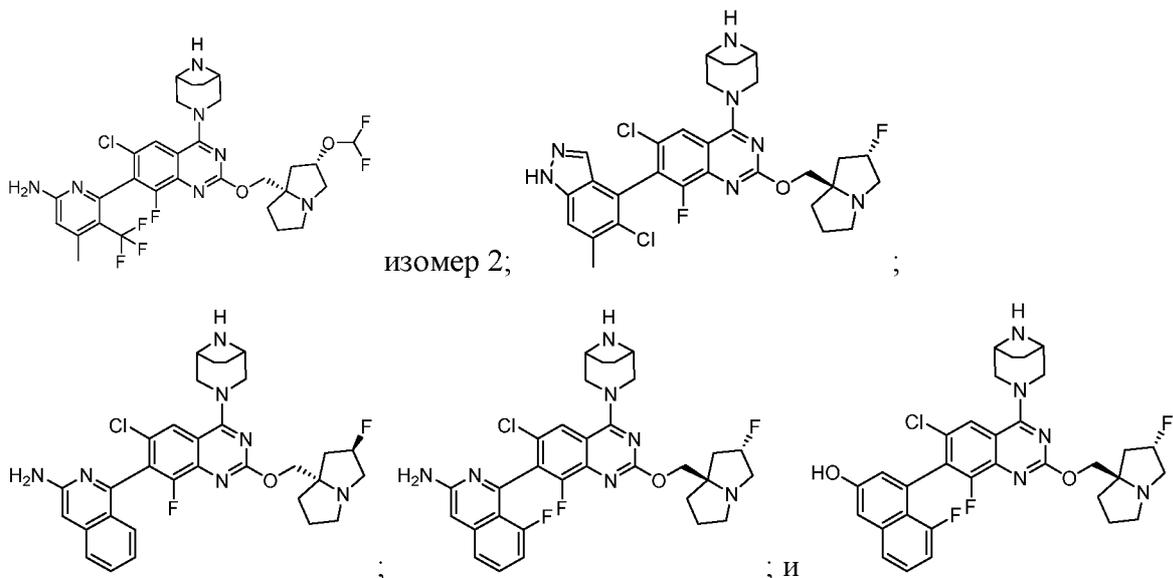


изомер 2;



;





или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение, выбранное из следующих соединений:

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(6-хлор-4-{3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-6-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,9-диазабicyclo[3.3.1]нонан-3-ил}-8-фтор-2-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (изомер 1);

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (изомер 2);

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-8-фтор-4-{8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2R)-1-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ил]окси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

1-[(2R)-2-[(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-гидрокси)нафталин-1-ил)хиназолин-2-ил]окси]пропил]пиперидин-4-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-{6-хлор-4-[(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил}нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-фенилхиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-фторфенил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(1H-индазол-4-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

8-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(1-метил-1H-индазол-7-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-7-(2-циклопропилфенил)-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-фтор-6-метилфенил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(3-фтор-2-метилфенил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

4-((1R,5S)-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-[2-(пропан-2-ил)фенил]хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-(нафталин-1-ил)хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-7-(2-метилнафталин-1-ил)-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин;

6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-7-[2-(трифторметил)фенил]хиназолин;

4-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;





4-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-{3,8-  
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-{3,8-  
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-{3,8-  
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-  
ол;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-  
[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-  
фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(пиперидин-1-  
ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-  
2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(морфолин-4-  
ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-  
2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-  
фторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{4-  
(трифторметил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-  
метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-  
фторпирролидин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-  
2-ол;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{[1-({3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил} метил)циклопропил]метокси}хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-{[1-({6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил} метил)циклопропил]метокси}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

(3S)-1-({1-([7-[6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-2-ил}окси)метил]циклопропил}-метил)пирролидин-3-ол;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3S)-3-фторпирролидин-1-ил} метил} циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]циклопропил} метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)-пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил} метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)-пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-метилморфолин-4-ил} метил} циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{(3R)-3-фторпирролидин-1-ил} метил} циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

4-({1-([7-[6-амино-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил]-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-2-ил}окси)метил]циклопропил}-метил)-1 $\lambda$ 6-тиоморфолин-1,1-дион;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{3-(трифторметил)пиперидин-1-ил} метил} циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-{{3-(трифторметил)пиперидин-1-ил} метил} циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-метоксипиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-[(3-метоксипиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-[(1-[(2R,5S)-2,4,5-триметилпиперазин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-[(1-[(2R)-2,4-диметилпиперазин-1-ил]метил}циклопропил)метокси]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-2-({1-[(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси)-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 3;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 1;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-4а-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 2;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-({1-метил-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-4а-ил}метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 3;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1Н-циклопента[b]пиридин-4а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор)хиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор)хиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор)хиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1Н-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фтор)хиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-  
ол, изомер 2;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол,  
изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол,  
изомер 2;

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(2-{{(7aR)-2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-  
4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-  
4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-{2-[(1S)-1-[(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]этокси]-6-хлор-  
4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(2-{{(2R,6R,7aR)-2-фтор-6-метил-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-  
6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 2;

6-(2-{{(2R,6S,7ar)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(2-{{(2R,6S,7ar)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,6S,7ar)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 1;

4-(2-{{(2R,6S,7ar)-2,6-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол, изомер 2;

6-(2-{{(6'R,7'aR)-3,3,6'-трифтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил]метокси}-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторхиназолин;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол,  
изомер 1;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол,  
изомер 2;

1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-8-фторизохинолин-3-  
амин;

3-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-хлор-4-  
циклопропилфенол;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-  
6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 1;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-  
6-хлор-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-  
(трифторметил)пиридин-2-амин, изомер 2;

6-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-7-(5-  
хлор-6-метил-1H-индазол-4-ил)-4-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-  
фторхиназолин;

1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)изохинолин-3-амин;

1-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-8-фторизохинолин-3-  
амин; и

4-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-  
{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

37. Способ лечения рака, чувствительного к ингибированию KRAS G12D, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли.

38. Способ лечения рака, экспрессирующего мутацию KRAS G12D, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли.

39. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак легкого и/или рак желудка.