

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392582 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.20

(51) Int. Cl. *C07D 487/08* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.14

(54) ИНГИБИТОРЫ KRAS

(31) 63/160,436; 63/288,965

(32) 2021.03.12; 2021.12.13

(33) US

(86) PCT/US2022/020230

(87) WO 2022/192790 2022.09.15

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

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)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам KRAS. Также предложены способы лечения видов рака с применением данных соединений.

A1

202392582

202392582

A1

ИНГИБИТОРЫ KRAS

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/160,436, поданной 12 марта 2021 г. и предварительной заявке на патент США № 63/288,965, поданной 13 декабря 2021 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

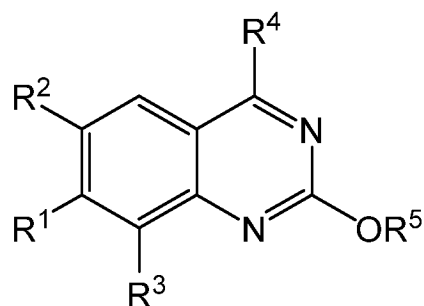
[0002] Настоящее изобретение относится к ингибиторам KRAS. Также предложены способы лечения видов рака с применением данных соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Онкоген KRAS является представителем семейства белков RAS GTPases, которые участвуют в многочисленных процессах передачи клеточных 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% от общего числа пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы, у 13% от общего числа пациентов с колоректальной карциномой, 4% от общего числа пациентов с немелкоклеточной карциномой легкого и у 3% от общего числа пациентов с карциномой желудка (например, см. <https://www.mycancergenome.org/content/alteration/kras-g12d/>). Вследствие клинической значимости этого белка было предпринято множество попыток разработки ингибиторов RAS, но такие попытки были в основном неудачными. Это во многом связано с трудностью конкуренции с GTP за карман связывания KRAS в клетках и отсутствием известных аллостерических регуляторных сайтов. Таким образом, требуются агенты, которые ингибируют KRAS G12D.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



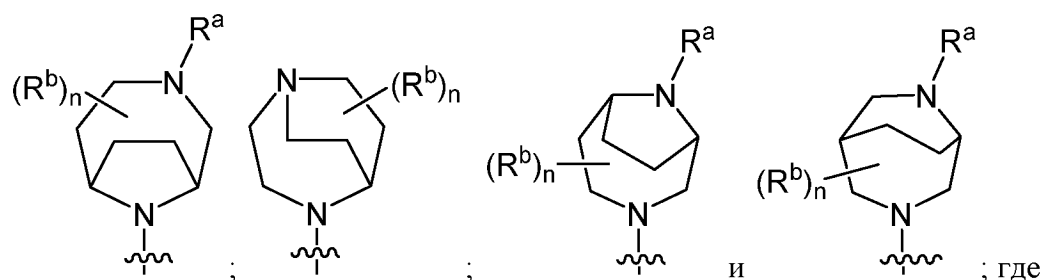
(I);

или его фармацевтически приемлемой соли; где:

[0005] R¹ представляет собой арил или гетероарил, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, амина, аминорC₁-C₃алкила, C₃-C₄циклоалкила, галогена, галоC₁-C₃алкокси, галоC₁-C₃алкила, гидроксид и гидроксидC₁-C₃алкила;

[0006] R² и R³ независимо выбраны из водорода, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, циано, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксид;


[0007] R⁴ выбран из:



[0008] R^a представляет собой водород или C₁-C₃алкил;

[0009] n имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

[0010] каждый R^b независимо выбран из C₁-C₃алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена и гидроксид; или, в качестве альтернативы, две геминальные группы R^b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать от 3- до 6-членное циклоалкильное кольцо; и

[0011]  обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту;

[0012] R⁵ представляет собой -(C₁-C₃алкил)-R⁶ или -(C₁-C₆алкил)NR^cR^d, где R⁶ выбран из:

[0013] C₃-C₆циклоалкила, замещенного NR^cR^d(C₁-C₃алкил); и

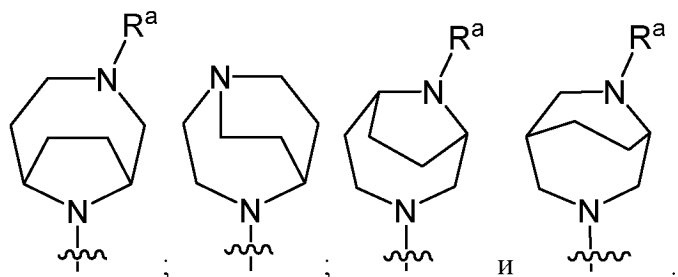
[0014] от пяти- до десятичленного моноциклического, бициклического или трициклического кольца, содержащего один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где данное кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкила, галогена, галоC₁-С₃алкокси, галоC₁-С₃алкила и гидрокси; где

[0015] R^c и R^d совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от пяти- до десятичленное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкоксиC₁-С₃алкила, C₁-С₃алкила, бензила, галогена, галоC₁-С₃алкила, гидрокси, гидроксиC₁-С₃алкила и оксо; или

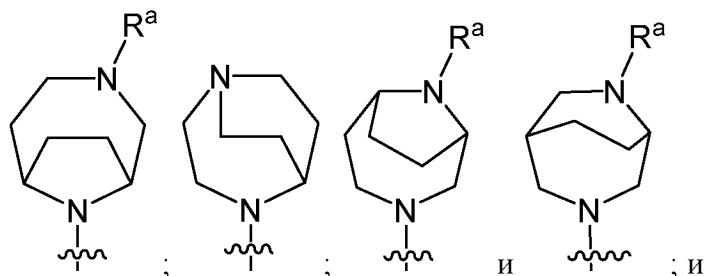
[0016] один из R^c и R^d выбран из водорода и C₁-С₃алкила, и другой выбран из водорода, C₁-С₃алкила, C₁-С₃алкоксикарбонила и C₁-С₃алкилкарбонила.

[0017] В некоторых аспектах n равно нулю. В других аспектах n имеет значения 1, 2, 3 или 4. В одном аспекте n равно 1. В другом аспекте n равно 2. В другом аспекте n равно 3, и в другом аспекте n равно 4.

[0018] В некоторых аспектах R⁴ выбран из:



[0019] В некоторых аспектах R⁴ выбран из:

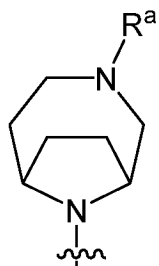


[0020] R⁶ представляет собой от пяти- до десятичленное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где данное кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или

тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкила, галогена, галоC₁-С₃алкокси, галоC₁-С₃алкила и гидроксиды.

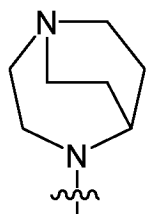
[0021] В некоторых аспектах R² и R³ каждый представляют собой галоген. В некоторых аспектах R² представляет собой хлор, и R³ представляет собой фтор. В некоторых аспектах R² представляет собой водород, и R³ представляет собой фтор.

[0022] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



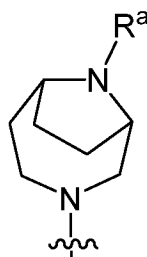
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0023] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



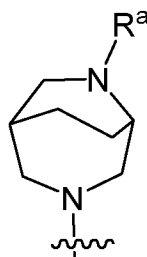
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0024] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



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

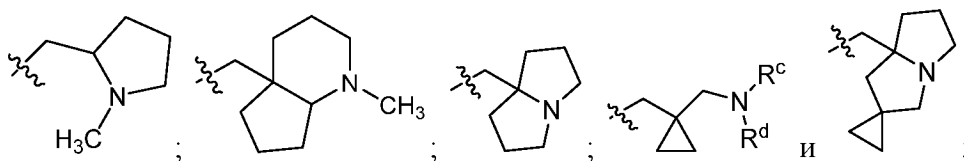
[0025] В некоторых аспектах R⁴ представляет собой



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

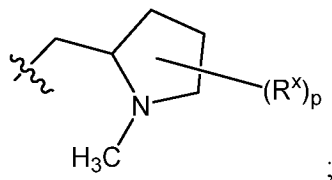
[0026] В некоторых аспектах R⁵ представляет собой -(C₁-С₃алкил)-R⁶.

[0027] В некоторых аспектах R⁵ выбран из:



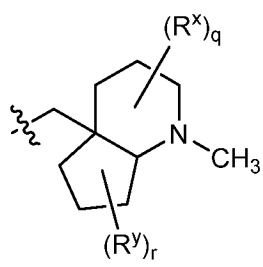
где каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды.

[0028] В некоторых аспектах R⁵ представляет собой



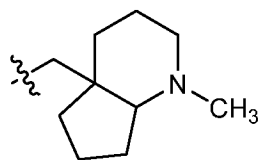
где p имеет значения 0, 1 или 2; и где каждый R^x независимо выбран из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды.

[0029] В некоторых аспектах R⁵ представляет собой

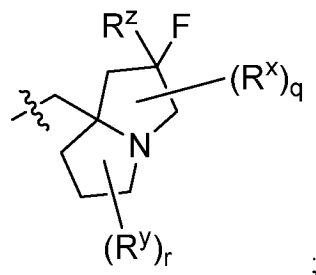


где q и r каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где R^x и R^y независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды.

[0030] В некоторых аспектах R⁵ представляет собой

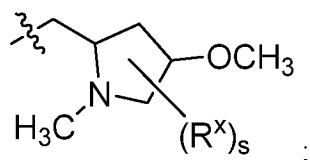


[0031] В некоторых аспектах R⁵ представляет собой



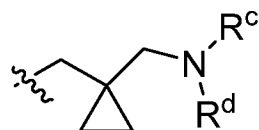
где q и r каждый независимо представляют собой 0 или 1; где R^x и R^y независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды; и где R^z представляет собой водород или фтор.

[0032] В некоторых аспектах R⁵ представляет собой

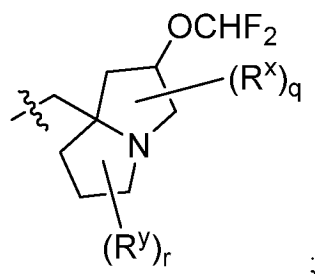


где s имеет значения 0 или 1; и где R^x выбран из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидрокси.

[0033] В некоторых аспектах R^5 представляет собой

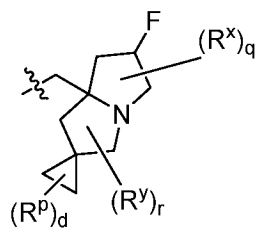


[0034] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



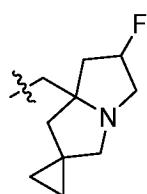
где q и r каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где R^x и R^y независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидрокси.

[0035] В некоторых аспектах R^5 представляет собой



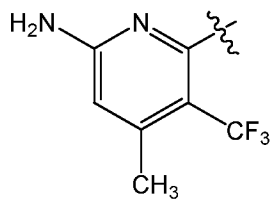
где q , r и d каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где R^x , R^y и R^p независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидрокси.

[0036] В некоторых аспектах R^5 представляет собой

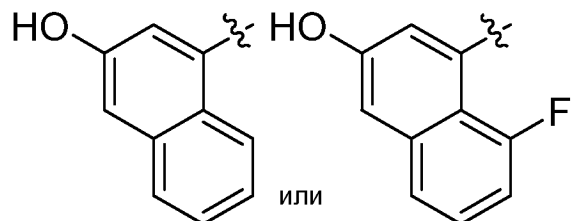


[0037] В некоторых аспектах R^1 представляет собой нафтил, где данный нафтил замещен гидрокси группой и необязательно также замещен одной или двумя дополнительными группами, выбранными из C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкинила и галогена.

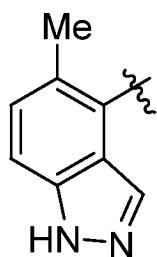
[0038] В некоторых аспектах R^1 представляет собой



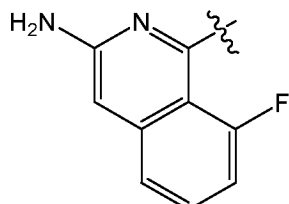
[0039] В некоторых аспектах R^1 представляет собой



[0040] В некоторых аспектах R^1 представляет собой



[0041] В некоторых аспектах R^1 представляет собой

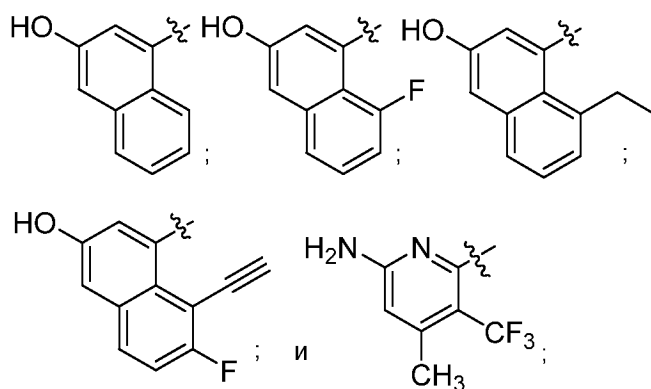


[0042] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению
Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где:

[0043] R^2 представляет собой водород;

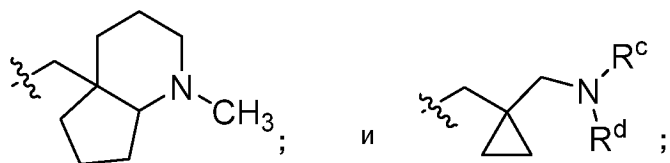
[0044] R^3 представляет собой фтор;


[0045] R^1 выбран из



и

[0046] R⁵ выбран из



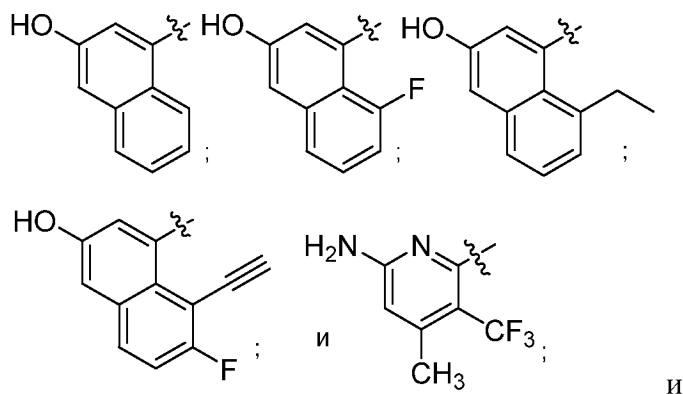
[0047] где  обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

[0048] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где:

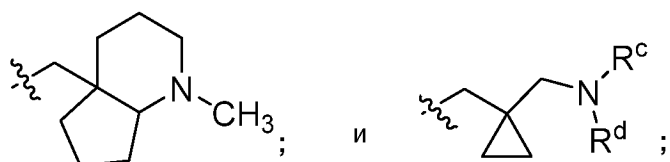
[0049] R² представляет собой хлор;


[0050] R³ представляет собой фтор;

[0051] R¹ выбран из

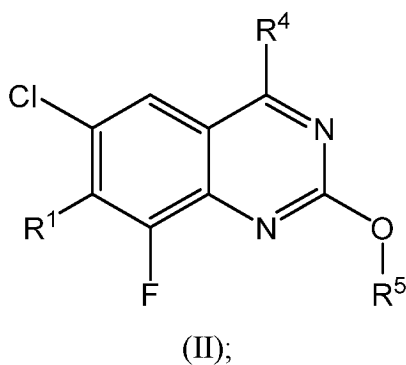


[0052] R⁵ выбран из



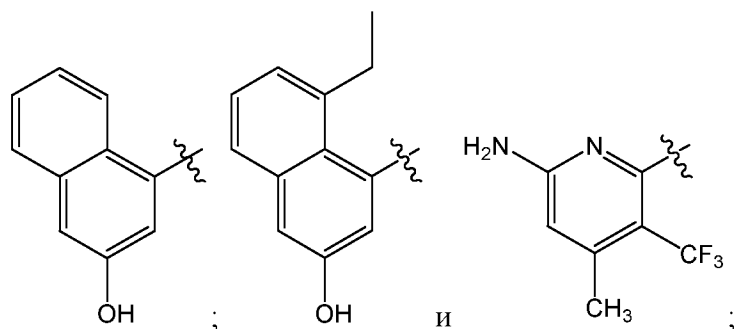
где  обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

[0053] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (II):



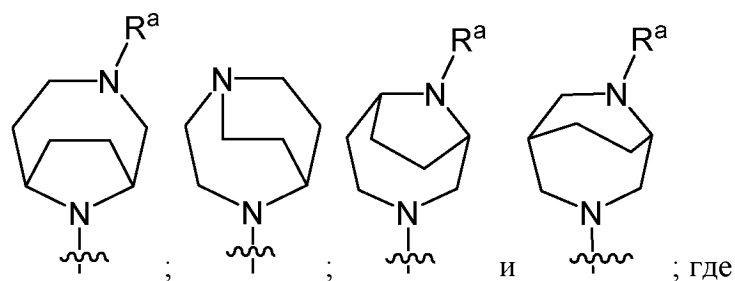
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

[0054] R^1 выбран из



где обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту;

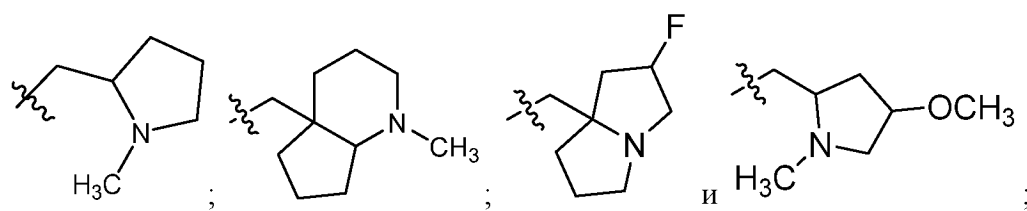
[0055] R^4 выбран из:



[0056] R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил, и

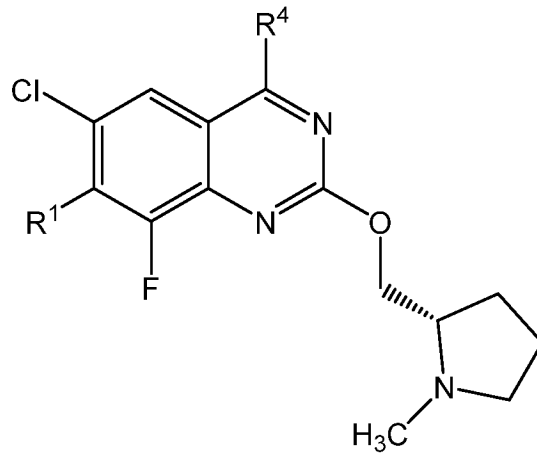
[0057] обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту; и

[0058] R^5 выбран из:



где обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

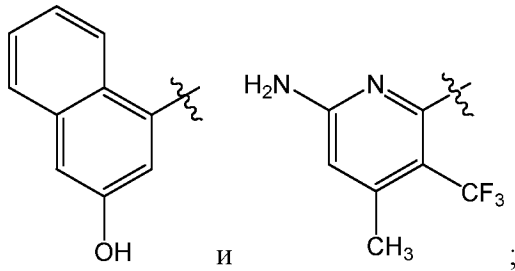
[0059] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (IIa):



(Pa);

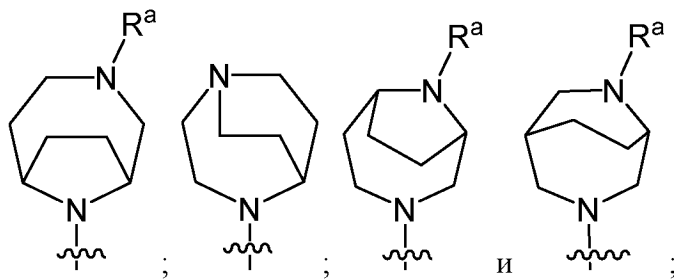
или его фармацевтически приемлемой соли, где:

[0060] R^1 выбран из



где обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту; и

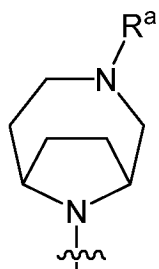
[0061] R^4 выбран из:



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

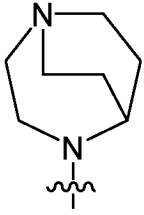
обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

[0062] В некоторых аспектах R^4 представляет собой



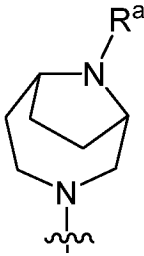
; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0063] В некоторых аспектах R^4 представляет собой



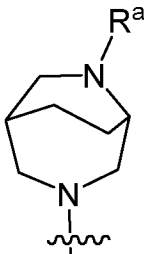
; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0064] В некоторых аспектах R^4 представляет собой



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

[0065] В некоторых аспектах R^4 представляет собой



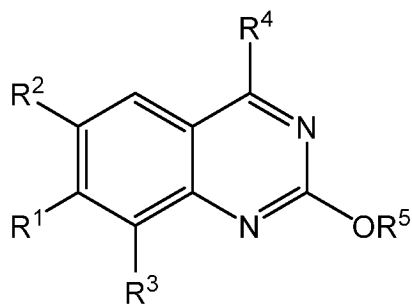
; где R^a представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

[0066] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к атропоизомеру соединения любого из предыдущих аспектов. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой стабильный атропоизомер, как описано в данном документе.

[0067] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0068] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к лекарственной форме для перорального введения, содержащей соединение Формулы (I), (II) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0069] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения рака, экспрессирующего мутацию KRAS G12D, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение данному субъекту соединения Формулы (I):



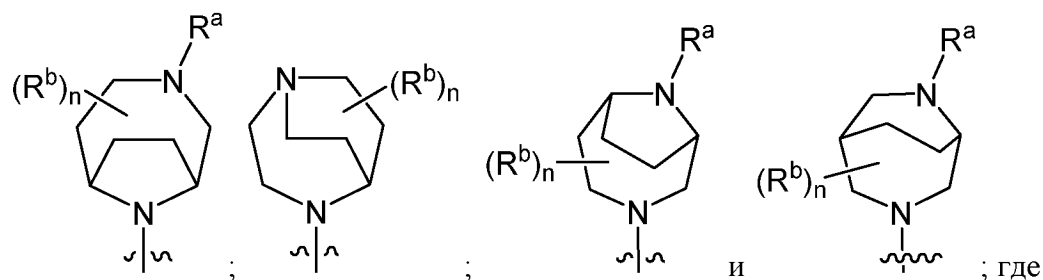
(I);

или его фармацевтически приемлемой соли; где:

[0070] R¹ представляет собой арил или гетероарил, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкенила, C₂-C₄алкинила, амина, аминорC₁-C₃алкила, C₃-C₄циклоалкила, галогена, галоC₁-C₃алкокси, галоC₁-C₃алкила, гидроксид и гидроксидC₁-C₃алкила;

[0071] R² и R³ независимо выбраны из водорода, C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, циано, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксид;


[0072] R⁴ выбран из:



[0073] R^a представляет собой водород или C₁-C₃алкил;

[0074] n имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

[0075] каждый R^b независимо выбран из C₁-C₃алкила, C₃-C₆циклоалкила, галогена и гидроксид; или, в качестве альтернативы, две геминальные группы R^b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать от 3- до 6-членное циклоалкильное кольцо; и

[0076]  обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту;

[0077] R⁵ представляет собой -(C₁-C₃алкил)-R⁶ или -(C₁-C₆алкил)NR^cR^d, где R⁶ выбран из:

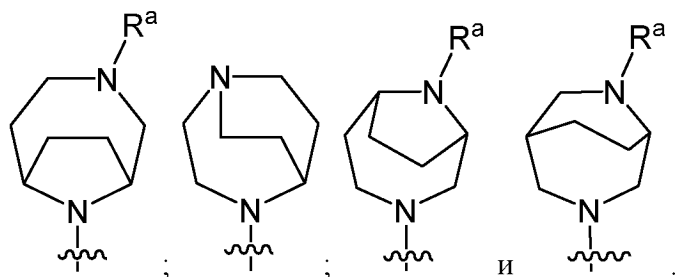
[0078] C₃-C₆циклоалкила, замещенного NR^cR^d(C₁-C₃алкил); и

[0079] от пяти- до десятичленного моноциклического, бициклического или трициклического кольца, содержащего один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где данное кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкила, галогена, галоC₁-С₃алкокси, галоC₁-С₃алкила и гидрокси; где

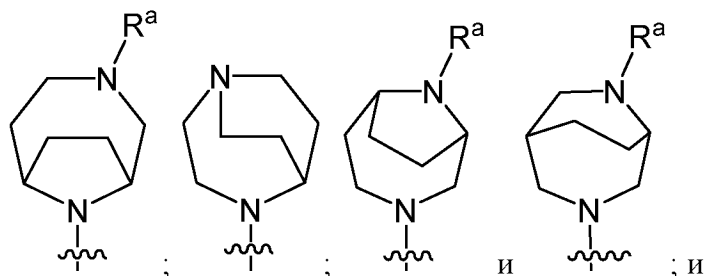
[0080] R^c и R^d совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от пяти- до десятичленное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкоксиC₁-С₃алкила, C₁-С₃алкила, бензила, галогена, галоC₁-С₃алкила, гидрокси, гидроксиC₁-С₃алкила и оксо; или

[0081] один из R^c и R^d выбран из водорода и C₁-С₃алкила, и другой выбран из водорода, C₁-С₃алкила, C₁-С₃алкоксикарбонила и C₁-С₃алкилкарбонила. В некоторых аспектах n равно нулю. В других аспектах n имеет значения 1, 2, 3 или 4. В одном аспекте n равно 1. В другом аспекте n равно 2. В другом аспекте n равно 3, и в другом аспекте n равно 4.

[0082] В некоторых аспектах способа R⁴ выбран из



[0083] В некоторых аспектах способа R⁴ выбран из:

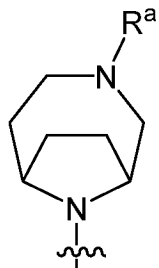


[0084] R⁶ представляет собой от пяти- до десятичленное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, содержащее один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где данное кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или

тремя группами, независимо выбранными из C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкила, галогена, галоC₁-С₃алкокси, галоC₁-С₃алкила и гидроксиды.

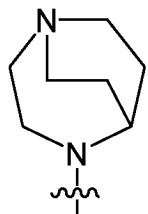
[0085] В некоторых аспектах способа R² и R³ каждый представляют собой галоген. В некоторых аспектах R² представляет собой хлор, и R³ представляет собой фтор. В некоторых аспектах способа R² представляет собой водород, и R³ представляет собой фтор.

[0086] В некоторых аспектах способа R⁴ представляет собой



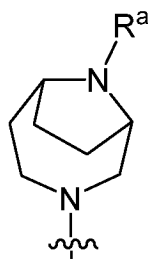
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0087] В некоторых аспектах способа R⁴ представляет собой



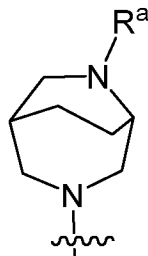
; где R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил.

[0088] В некоторых аспектах способа R⁴ представляет собой



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

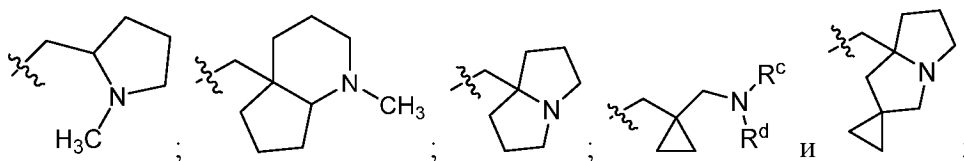
[0089] В некоторых аспектах способа R⁴ представляет собой



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

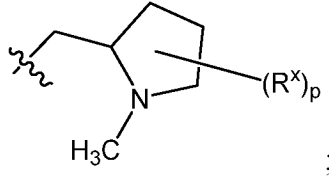
[0090] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой -(C₁-С₃алкил)-R⁶.

[0091] В некоторых аспектах способа R⁵ выбран из:



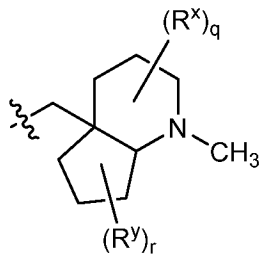
где каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды.

[0092] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой



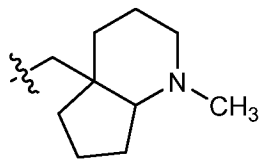
где p имеет значения 0, 1 или 2; и где каждый R^x независимо выбран из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды.

[0093] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой

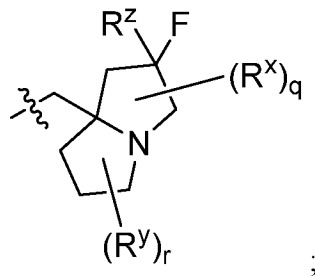


где q и r каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где R^x и R^y независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды.

[0094] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой

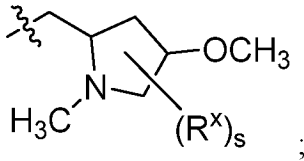


[0095] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой



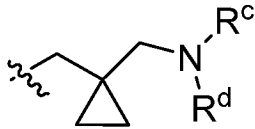
где q и r каждый независимо представляют собой 0 или 1; где R^x и R^y независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксиды; и где R^z представляет собой водород или фтор.

[0096] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой

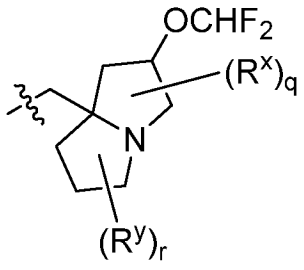


где s имеет значения 0 или 1; и где R^x выбран из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксидов.

[0097] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой

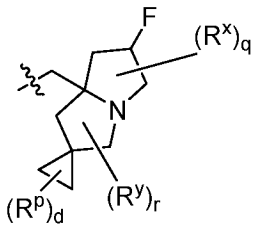


[0098] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой



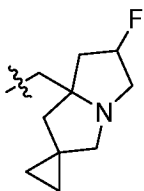
где q и r каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где R^x и R^y независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксидов.

[0099] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой



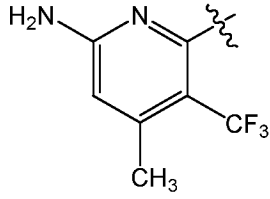
где q , r и d каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где R^x , R^y и R^p независимо выбраны из C₁-C₃алкокси, C₁-C₃алкила, галогена, галоC₁-C₃алкила и гидроксидов.

[0100] В некоторых аспектах способа R⁵ представляет собой

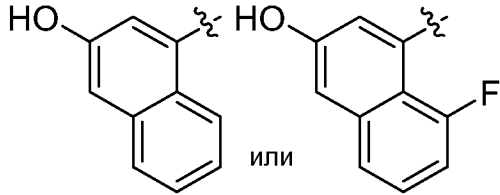


[0101] В некоторых аспектах способа R¹ представляет собой нафтил, где данный нафтил замещен гидроксидной группой и необязательно также замещен одной или двумя дополнительными группами, выбранными из C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкинила и галогена.

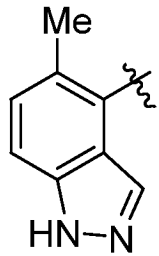
[0102] В некоторых аспектах способа R¹ представляет собой



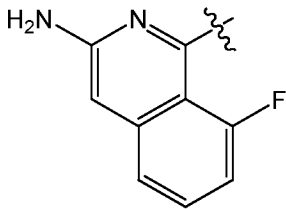
[0103] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



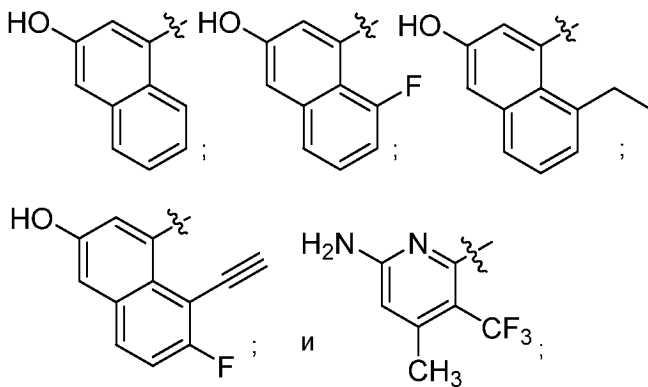
[0104] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой



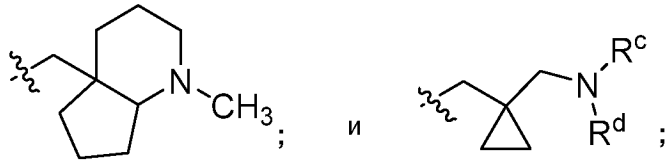
[0105] В некоторых аспектах способа R^1 представляет собой




[0106] В некоторых аспектах способа R^2 представляет собой водород, R^3 представляет собой фтор, R^1 выбран из

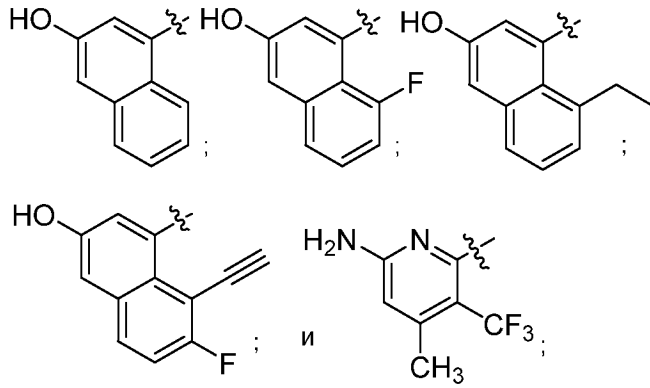


[0107] R^5 выбран из

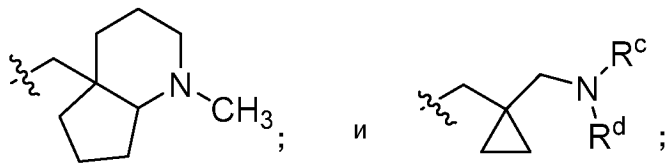


где  обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

[0108] В некоторых аспектах способа R^2 представляет собой хлор; R^3 представляет собой фтор; R^1 выбран из



[0109] R^5 выбран из



где  обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

[0110] В некоторых аспектах способа соединение представляет собой атропоизомер соединения любого из предыдущих аспектов. В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой стабильный атропоизомер, как описано в данном документе.

[0111] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности KRAS GL2D в клетке, включающему 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 данном документе. В одном аспекте контактирование происходит *in vitro*. В одном варианте осуществления контактирование происходит *in vivo*.

[0112] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу 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

(IIa), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0113] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу 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 (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как определено в данном документе.

[0114] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в ингибировании KRAS G12D.

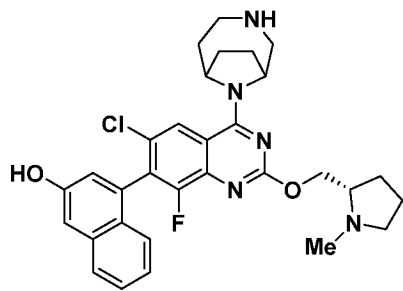
[0115] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, как определено в данном документе, для применения в лечении KRAS G12D-ассоциированного заболевания или нарушения.

[0116] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения рака.

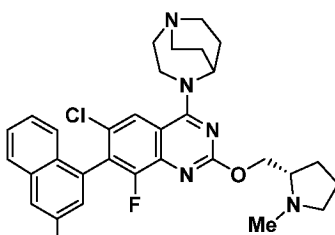
[0117] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования активности KRAS G12D.

[0118] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения Формулы (I), Формулы (II) или Формулы (IIa), его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, при производстве лекарственного средства для лечения KRAS G12D-ассоциированного заболевания или нарушения.

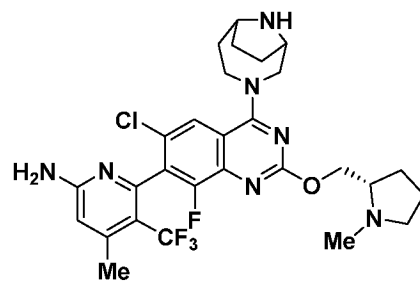
[0119] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из:



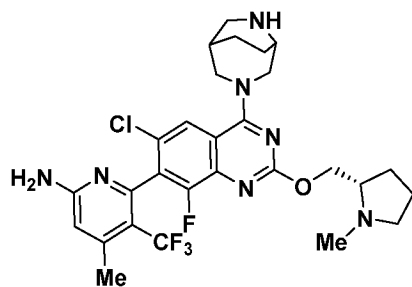
;



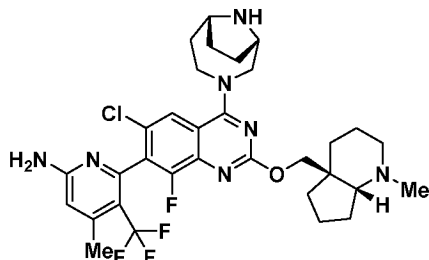
;



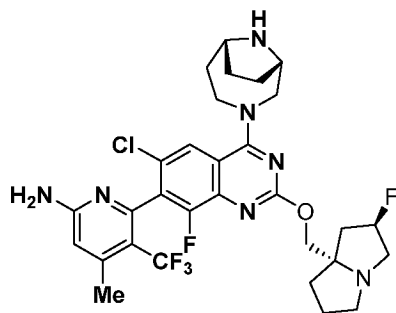
;



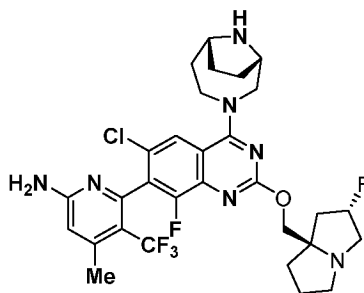
;



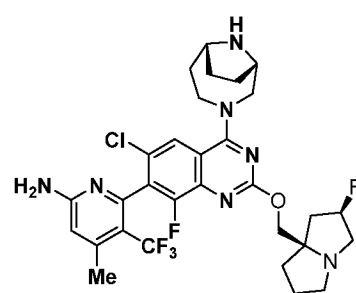
;



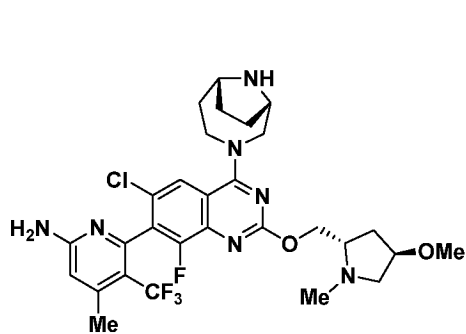
;



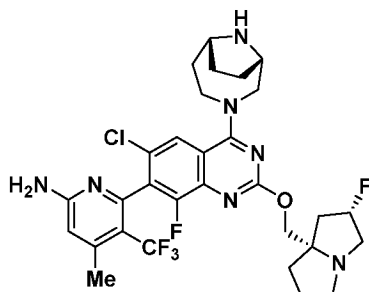
;



;

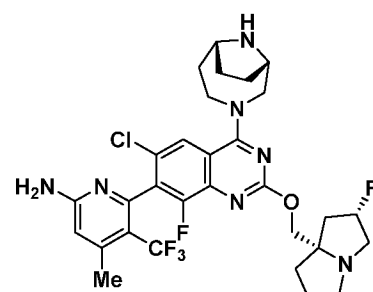


;



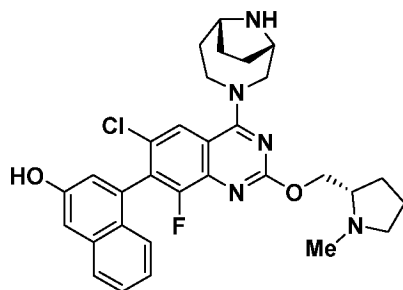
изомер 1

;

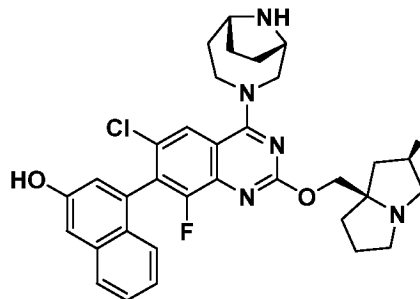


изомер 2

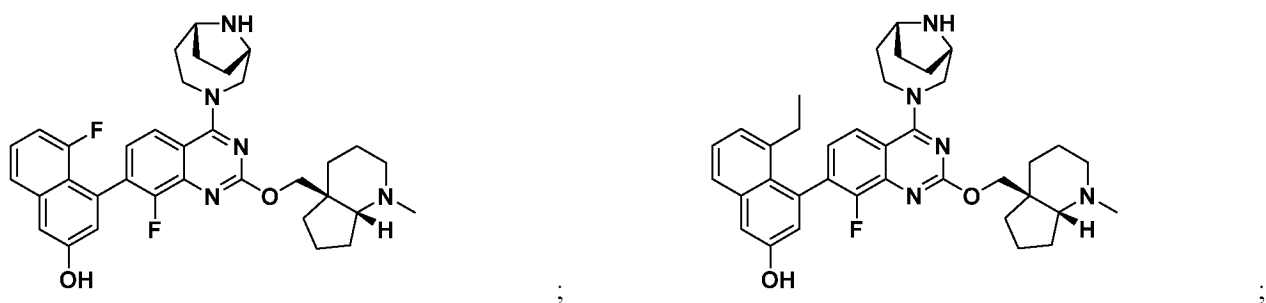
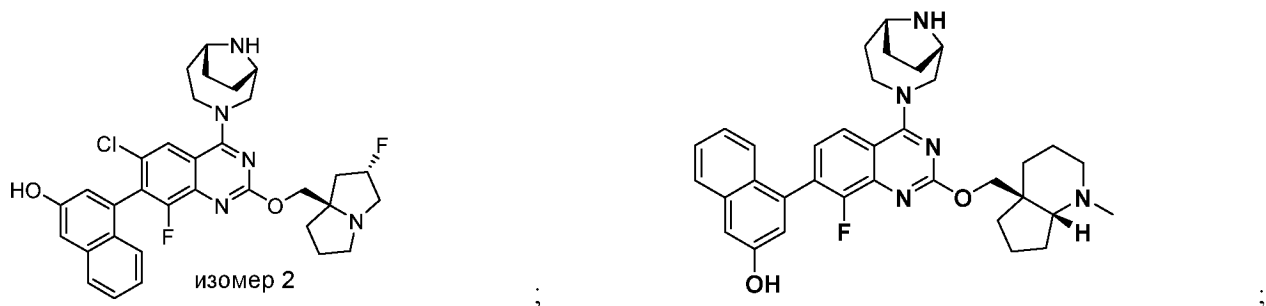
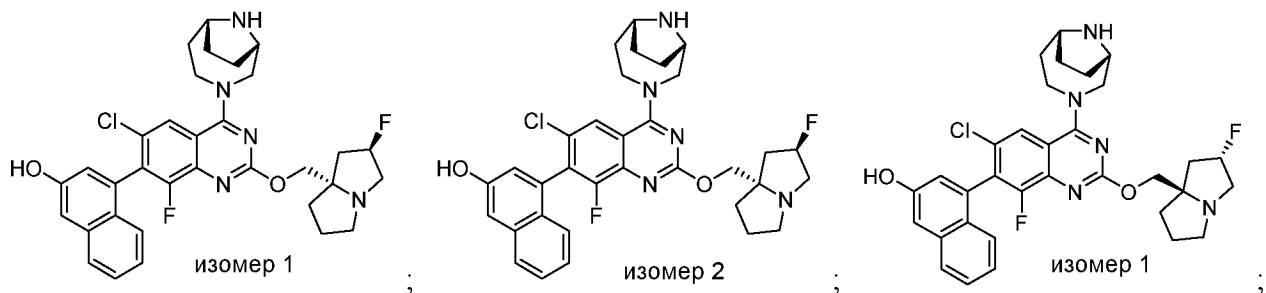
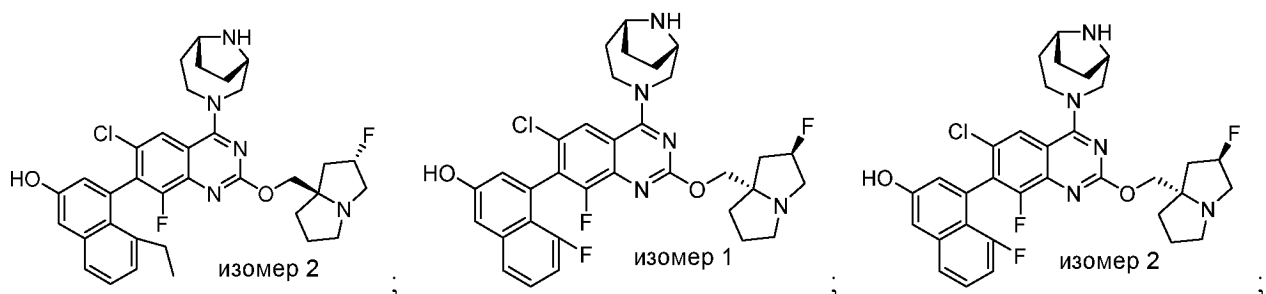
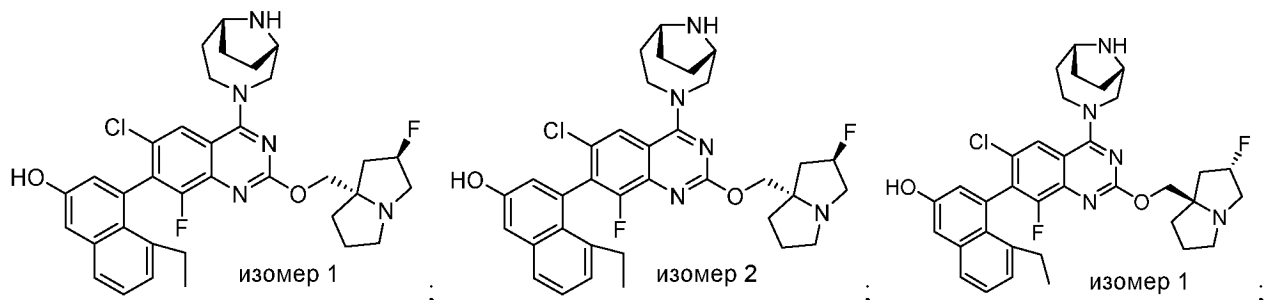
;

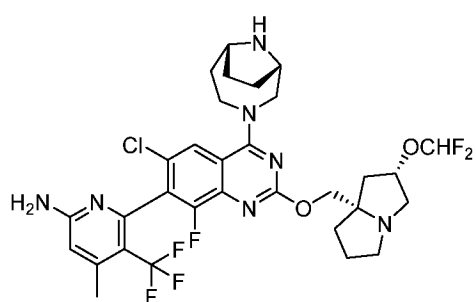
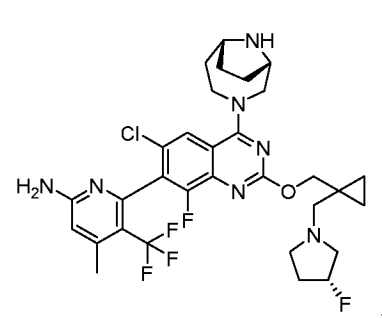
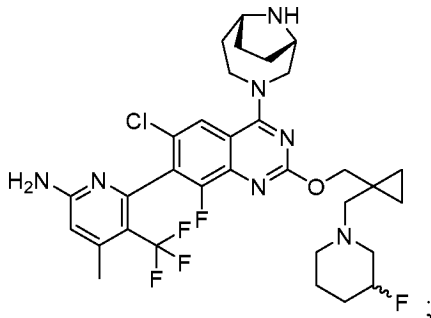
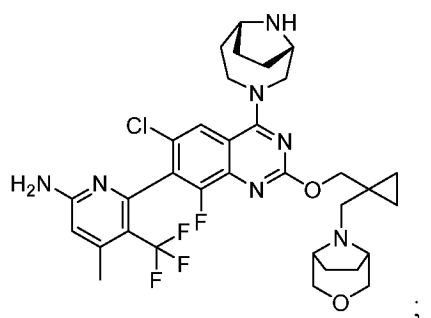
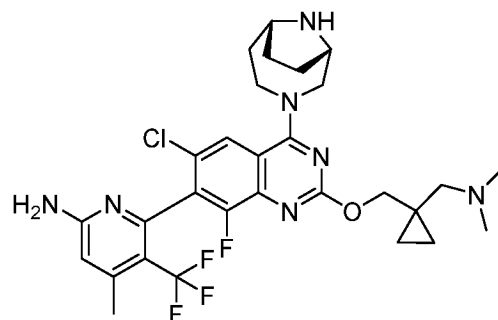
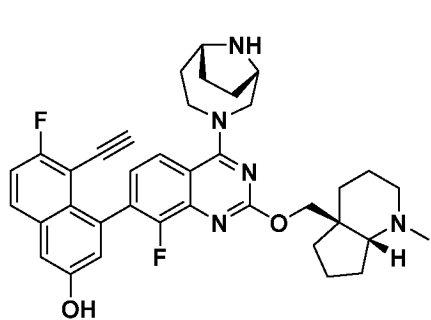


;

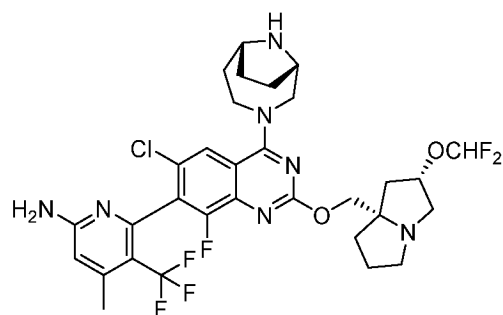


;

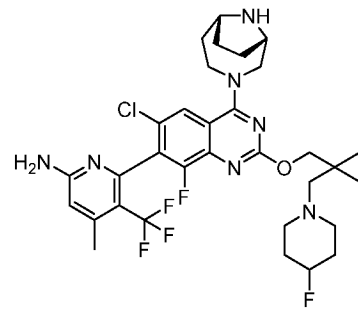
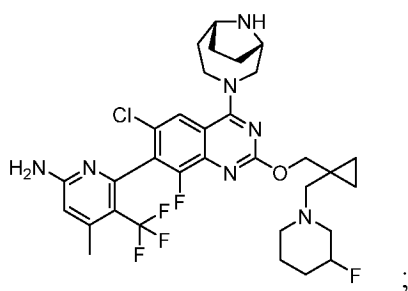
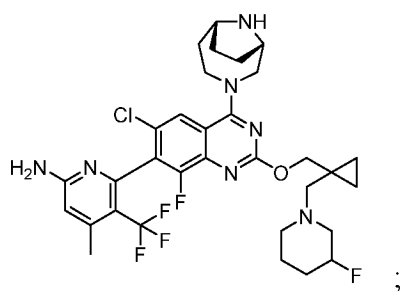
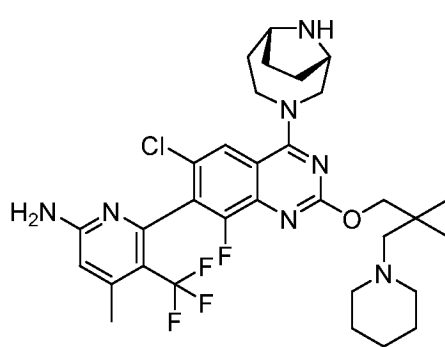
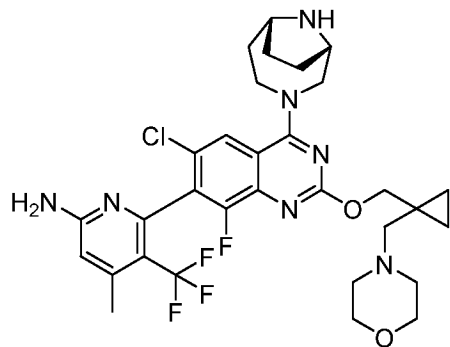


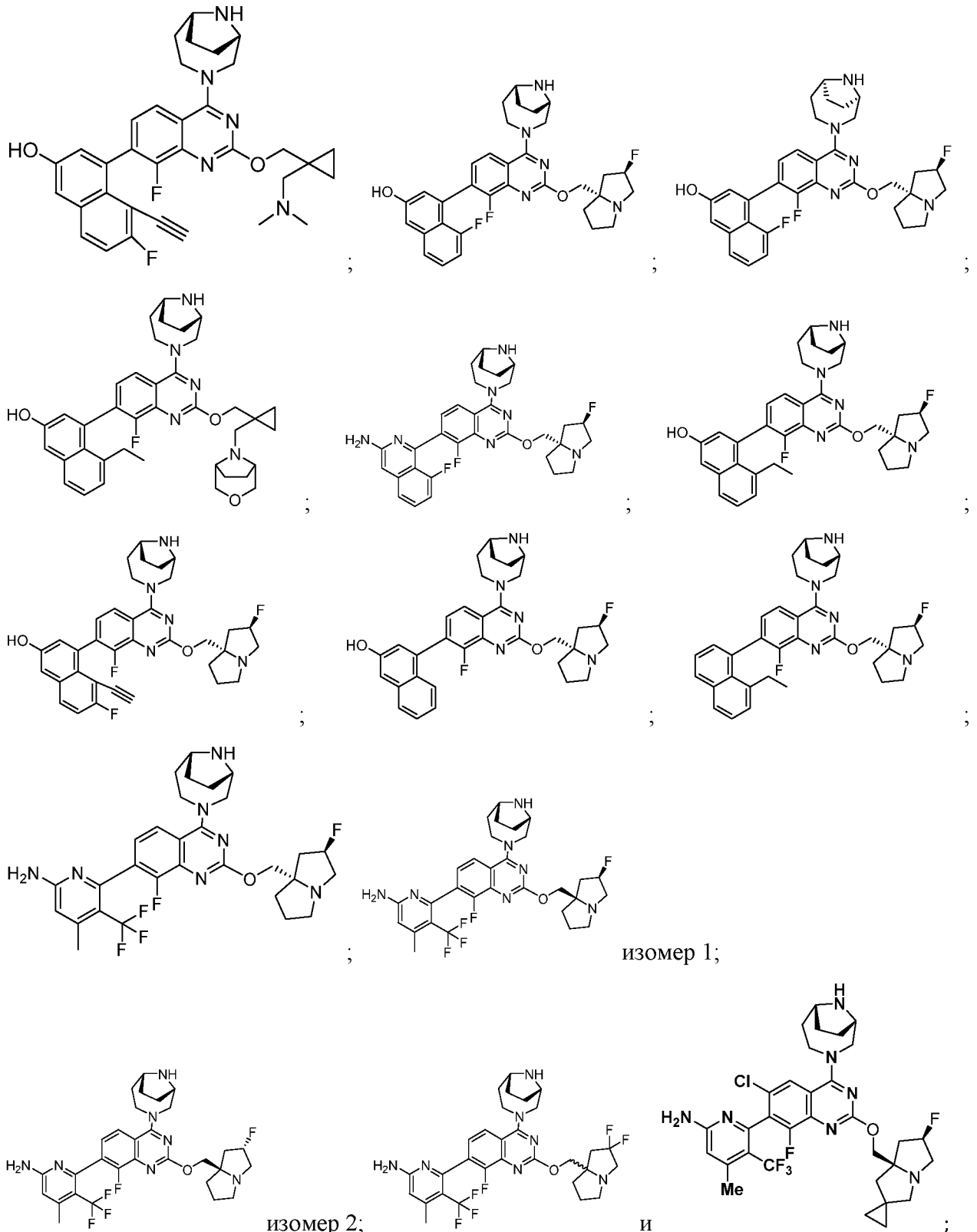


изомер 1;



изомер 2;





или его фармацевтически приемлемой соли.

[0120] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из нижеследующих:

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

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

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

6-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

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

6-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, Изомер 1;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, Изомер 2;

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

4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

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

4-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-{{1-({3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил}метил)циклопропил]метокси}хиназолин-7-ил}-5-этилнафталин-2-ол;

1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-8-фторизохинолин-3-амин;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторхиназолин;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

6-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-

(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-

(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-[(2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси]-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин; и

6-(2-{[(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемой соли.

[0121] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, как описано в любом из вышеуказанных аспектов, или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или более фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0122] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из вышеперечисленных аспектов, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0123] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, чувствительного к ингибированию KRAS G12D, у субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из вышеперечисленных аспектов, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0124] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, экспрессирующего мутацию KRAS G12D, у субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции по любому из вышеперечисленных аспектов, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0125] Если не указано иное, предполагается, что любой атом с ненасыщенными валентностями содержит достаточное количество атомов водорода для насыщения валентностей.

[0126] Ссылки, сделанные в форме единственного числа, включают множественное число, за исключением случаев, когда контекстом определено иное.

[0127] В контексте данного документа термин «или» представляет собой логическую дизъюнкцию (то есть, и/или) и не указывает на исключительную дизъюнкцию,

за исключением случаев, когда конкретно указан, например, с терминами «либо», «если не», «альтернативно» и словами с аналогичным значением.

[0128] В контексте данного документа фраза «или его фармацевтически приемлемая соль» относится, по меньшей мере, к одному соединению, или, по меньшей мере, к одной соли соединения, или их комбинации. Например, «соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль» включает, но не ограничивается ими, соединение Формулы (I), два соединения Формулы (I), фармацевтически приемлемую соль соединения Формулы (I), соединение Формулы (I) и одну или более фармацевтически приемлемых солей соединения Формулы (I) и две или более фармацевтически приемлемых солей соединения Формулы (I).

[0129] Термин «C₂-C₄алкенил» в контексте данного документа относится к группе, образованной из углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну двойную связь.

[0130] Термин «C₁-C₃алкокси» в контексте данного документа относится к C₁-C₃алкильной группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

[0131] Термин «C₁-C₃алкоксикарбонил» в контексте данного документа относится к C₁-C₃алкокси группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

[0132] Термин «C₁-C₃алкил» в контексте данного документа относится к группе, образованной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до трех атомов углерода.

[0133] Термин «C₁-C₆алкил» в контексте данного документа относится к группе, образованной из насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до трех атомов углерода.

[0134] Термин «C₁-C₃алкилкарбонил» в контексте данного документа относится к C₁-C₃алкильной группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

[0135] Термин «C₂-C₄алкинил» в контексте данного документа относится к группе, образованной из углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до четырех атомов углерода и одну тройную связь.

[0136] Термин «амино» в контексте данного документа относится к -NH₂.

[0137] Термин «аминоC₁-C₃алкил» в контексте данного документа относится к аминогруппе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через C₁-C₃алкильную группу.

[0138] Термин «арил» в контексте данного документа относится к фенильной группе или бициклической конденсированной кольцевой системе, в которой одно или оба кольца представляет собой фенильную группу. Бициклические конденсированные кольцевые системы состоят из фенильной группы, конденсированной с от четырех- до шестичленным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом. Арильные группы по настоящему раскрытию могут быть присоединены к основному молекулярному фрагменту через любой замещаемый атом углерода в группе. Типичные примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, инданил, инденил, нафтил, фенил и тетрагидронафтил.

[0139] Термин «циано» в контексте данного документа относится к -CN.

[0140] Термин «C₃-C₄циклоалкил» в контексте данного документа относится к насыщенной моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей три или четыре атома углерода и ноль гетероатомов.

[0141] Термины «гало» и «галоген» в контексте данного документа относятся к F, Cl, Br или I.

[0142] Термин «галоC₁-C₃алкокси» в контексте данного документа относится к галоC₁-C₃алкильной группе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

[0143] Термин «галоC₁-C₃алкил» в контексте данного документа относится к C₁-C₃алкильной группе, замещенной одним, двумя или тремя атомами галогена.

[0144] Термин «гетероарил» в контексте данного документа относится ароматическому пяти- или шестичленному кольцу, где по меньшей мере один атом выбран из N, O и S, и остальные атомы представляют собой углерод. Термин «гетероарил» также включает в себя бициклические системы, в которых гетероарильное кольцо конденсировано с от четырех- до шестичленным ароматическим или неароматическим кольцом, содержащим ноль, один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; и трициклические системы, где бициклическая система конденсирована с от четырех- до шестичленным ароматическим или неароматическим кольцом, содержащим ноль, один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетероарильные группы присоединены к основному молекулярному фрагменту через любой замещаемый атом углерода или азота в группе. Типичные примеры гетероарильных групп включают, но не

ограничиваются ими, 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.

[0145] Термин «гидрокси» в контексте данного документа относится к –ОН.

[0146] Термин «гидроксиС₁-С₃алкил» в контексте данного документа относится к гидроксигруппе, присоединенной к основному молекулярному фрагменту через С₁-С₃алкильную группу.

[0147] Дополнительный аспект объекта изобретения, описанного в данном документе, представляет собой применение раскрытых соединений в качестве радиоактивно меченных лигандов для разработки анализов связывания с лигандом или для мониторинга *in vivo* адсорбции, метаболизма, распределения, связывания рецепторов или занятости или конфигурации соединения. Например, соединение, описанное здесь, может быть получено с применением радиоактивного изотопа, и полученное радиоактивно меченное соединение может применяться для разработки анализа связывания или для исследований метаболизма. В качестве альтернативы и для той же цели, соединение, описанное в данном документе, может быть преобразовано в радиоактивно меченную форму путем каталитического тритирования с применением методик, известных специалистам в данной области техники.

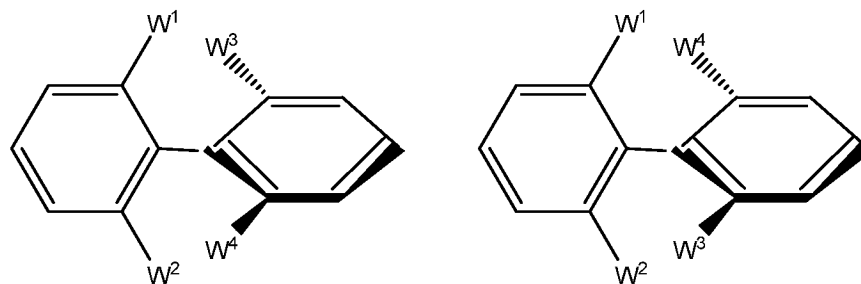
[0148] Определенные соединения по настоящему раскрытию существуют в качестве атропоизомеров. Термин «атропоизомеры» относится к конформационным стереоизомерам, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле предотвращается или значительно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, и заместители на обоих концах одинарной связи являются асимметричными (то есть, оптическая активность возникает без необходимости наличия асимметричного углеродного центра или стереоцентра). В тех случаях, когда барьер вращения относительно одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями достаточно медленное, может быть допустимым разделение и выделение изомерных видов. Атропоизомеры представляют собой энантиомеры (или эпимеры) без единого асимметричного атома.

[0149] Атропоизомеры могут считаться стабильными, если барьер взаимопревращения является достаточно высоким, чтобы допустить осуществление незначительного взаимопревращения атропоизомеров или отсутствие его при комнатной

температуре в течение, по меньшей мере, недели. В некоторых аспектах атропоизомеры незначительно подвергаются взаимопревращению или оно отсутствует при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, года. В некоторых аспектах атропоизомерное соединение по данному раскрытию не подвергается взаимопревращению в его противоположный атропоизомер более чем на около 5% при комнатной температуре в течение одной недели, когда атропоизомерное соединение находится по существу в чистой форме, что, в общем, представляет собой твердое состояние. В некоторых аспектах атропоизомерное соединение по данному раскрытию не подвергается взаимопревращению в его противоположный атропоизомер более чем на около 5% при комнатной температуре (приблизительно 25°C) в течение одного года. В некоторых аспектах атропоизомерные соединения по данному раскрытию являются достаточно стабильными, чтобы не подвергаться взаимопревращению не более чем на около 5% в водном фармацевтическом составе, содержащимся при 0°C в течение, по меньшей мере, одной недели. Настоящие химические соединения, фармацевтические композиции и способы предназначены для включения всех таких возможных атропоизомеров, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси, эпимерные смеси, оптически чистые формы отдельных атропоизомеров и смеси промежуточных соединений.

[0150] Энергетический барьер для термической рацемизации атропоизомеров может быть определен стерическим препятствием для свободного вращения относительно одной или более связи, образующей хиральную ось. Некоторые биарильные соединения проявляют атропоизомеризм в случае, когда вращение вокруг связи внутри кольца, не обладающей C_2 симметрией, ограничено. Барьер свободной энергии для изомеризации (энантиомеризации) является мерой стабильности связи внутри кольца в отношении вращения. Оптическое и тепловое возбуждение может способствовать рацемизации таких изомеров, зависящих от электронных и стерических факторов.

[0151] Орто-замещенные биарильные соединения могут демонстрировать этот тип конформационной вращательной изомерии. Такие биарильные соединения представляют собой энантиомерные хиральные атропоизомеры, где sp^2-sp^2 углерод-углеродная связь внутри кольца между ариловыми кольцами имеет достаточно высокий энергетический барьер для предотвращения свободного вращения, и где заместители $W^1 \neq W^2$ и $W^3 \neq W^4$ делают молекулу асимметричной.



[0152] Стерическое взаимодействие между $W^1:W^3$, $W^1:W^4$ и/или $W^2:W^4$, $W^2:W^3$ достаточно велико, чтобы сделать плоскую конформацию максимально энергетической. Два неплоских аксиально-хиральных энантиомера в этом случае существуют в качестве атропоизомеров, когда их взаимопревращение достаточно медленное, так что они могут быть свободно отделены друг от друга. Жирные и пунктирные линии на фигурах, показанных выше, обозначают такие фрагменты или части молекулы, которые имеют стерические ограничения, возникшие вследствие энергетического барьера вращения. Выделенные жирной линией фрагменты расположены ортогонально над плоскостью страницы, и выделенные пунктирной линией фрагменты расположены ортогонально ниже плоскости страницы. «Плоская» часть молекулы (левое кольцо в каждом из двух изображенных биарильных фрагментов) находится в плоскости страницы.

[0153] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию могут включать одну или более фармацевтически приемлемых солей. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая сохраняет целевую биологическую активность исходного соединения и не оказывает каких-либо нежелательных токсикологических воздействий (см., например, Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)). Соли могут быть получены во время конечного выделения и очистки соединений, описанных в настоящем документе, или отдельно вступать в реакцию в виде свободного основания соединения с подходящей кислотой, или путем реакции кислотной группы соединения с подходящим основанием. Соли присоединения кислоты включают соли, которые получены из нетоксичных неорганических кислот, таких как хлористоводородная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, иодистоводородная, фосфористая и тому подобное, а также из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксиполкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и тому подобное. Соли присоединения основания включают соли, которые получены из щелочных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и тому подобное, а также из нетоксичных органических аминов, таких как *N,N'*-дибензилэтилендиамин, *N*-

метилглюкамин, хлоропрокаин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, прокаин и тому подобное.

Фармацевтические композиции

[0154] В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, например, фармацевтической композиции, содержащей одно или комбинацию соединений, описанных в настоящем раскрытии, объединенное вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтические композиции по изобретению также могут вводиться в комбинированной терапии, то есть, в сочетании с другими агентами, как описано в данном документе.

[0155] В контексте данного документа «фармацевтически приемлемый носитель» включает в себя любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие всасывание, и тому подобное, 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 веществом для защиты соединения от воздействия кислот и других условий, которые могут инактивировать данное соединение.

[0156] Фармацевтические композиции по настоящему раскрытию могут быть введены одним или более путями введения, применяя один или более различных способов, известных в данной области техники. Специалисту в данной области следует иметь в виду, что путь и/или способ введения будут варьироваться в зависимости от целевых результатов. В некоторых аспектах пути введения для соединений по раскрытию включают внутривенные, внутримышечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, подкожные, спинальные или другие парентеральные пути введения, например, с помощью инъекции или инфузии. Фраза «парентеральное введение» в контексте данного документа означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включает, без ограничений, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриорбитальные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, внутриспинальные, эпидуральные и интратеральные инъекцию и инфузию.

[0157] Стерильные инъекционные растворы могут быть приготовлены путем объединения активного соединения в требуемом количестве в соответствующем

растворителе с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией микрофильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов некоторые способы получения представляют собой сушку при пониженном давлении и сушку вымораживанием (лиофилизация), с помощью которых получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным требуемым ингредиентом из его ранее стерильно-фильтрованного раствора.

[0158] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут применяться в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобные) и их подходящие смеси, растительные масла и инъецируемые органические эфиры. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, путем применения веществ для покрытия, таких как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий и применения поверхностно-активных веществ.

[0159] Фармацевтически приемлемые носители включают в себя стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального изготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычно применяемая среда или агент несовместима с активным соединением, предполагается его применение в фармацевтических композициях по изобретению. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции.

[0160] Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора или в виде жидкости с упорядоченной структурой, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль, и тому подобное) и их подходящие смеси. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, путем применения веществ для покрытия, таких как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии и применения поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет желательно включать в композицию изотонические агенты,

например, сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия. Замедленная абсорбция инъектируемых композиций может быть вызвана путем включения в композицию агента, который замедляет абсорбцию, например, моностеаратных солей и желатина.

[0161] В качестве альтернативы, соединения по изобретению могут быть введены непарентеральным путем, таким как местный, эпидермальный путь введения или через слизистую оболочку, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или наружно.

[0162] Любая фармацевтическая композиция, предусмотренная в данном документе, например, может быть доставлена перорально с помощью любого приемлемого и подходящего перорального лекарственного средства. Иллюстративные пероральные лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, например, таблетки, троше, леденцы, 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 получены в соответствии с любыми способами, известными в данной области техники, для производства фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. Чтобы обеспечить фармацевтически приятные на вкус лекарственные средства, фармацевтическая композиция по изобретению может содержать, по меньшей мере, один агент, выбранный из подсластителей, ароматизаторов, красителей, смягчителей, антиоксидантов и консервантов.

[0163] Таблетка, например, может быть получена путем смешивания, по меньшей мере, одного соединения Формулы (I) и/или, по меньшей мере, одной его фармацевтически приемлемой соли, по меньшей мере, с одним нетоксичным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, подходящим для изготовления таблеток.

[0164] 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, по меньшей мере, с одним вспомогательным веществом, подходящим для изготовления водной суспензии, включая, но не ограничиваясь ими, 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, фосфатид природного происхождения, например, лецитин; продукты конденсации оксида алкилена с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтилен стеарат; продукты конденсации

этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, такие как, например, гептадекаэтилен-оксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, моноолеат полиэтиленсорбитана. Водная суспензия также может содержать, по меньшей мере, один консервант, такой как, например, этил и н-пропил-п-гидроксibenзоат; по меньшей мере, один краситель; по меньшей мере, один ароматизатор и/или, по меньшей мере, один подслащивающий агент, включая, но не ограничиваясь ими, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

[0165] 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 любом растительном масле, таком как, например, арахисовое масло; кунжутное масло и кокосовое масло; или в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать, по меньшей мере, один загуститель, такой как, например, пчелиный воск; твердый парафин и цетиловый спирт. Чтобы обеспечить приемлемую масляную суспензию к масляной суспензии может быть добавлен, по меньшей мере, один из подсластителей, уже описанных выше, и/или, по меньшей мере, один ароматизатор. Масляная суспензия может дополнительно содержать, по меньшей мере, один консервант, включая, но не ограничиваясь им, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

[0166] Диспергируемые 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, по меньшей мере, с одним диспергирующим и/или смачивающим агентом; по меньшей мере, одним суспендирующим агентом и/или, по меньшей мере, одним консервантом. Подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и суспендирующие агенты являются такими, как уже описано выше. Типичные консерванты включают, но не ограничиваются ими, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы могут также содержать, по меньшей мере, одно вспомогательное вещество, включая, но не ограничиваясь ими, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

[0167] Активные соединения могут быть получены с помощью носителей, которые будут предохранять соединение от быстрого высвобождения, таких как состав с

контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные патчи и микрокапсулированные системы доставки. Могут применяться биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфиры и полимолочная кислота. Множество методик получения таких составов запатентовано или общеизвестно специалистам в данной области техники. См., например, Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978).

[0168] Терапевтические композиции могут быть введены с помощью медицинских устройств, известных в данной области. Например, в одном аспекте терапевтическая композиция по изобретению может быть введена с помощью безыгольного гиподермического инъекционного устройства, такого как устройства, раскрытые в патентах США № 5399163, 5383851, 5312335, 5064413, 4941880, 4790824 или 4596556. Примеры хорошо известных имплантатов и модулей, применяемых в данном изобретении, включают: патент США № 4487603, в котором описан имплантируемый насос для микровливаний для введения лекарственного средства с контролируемой скоростью; патент США № 4486194, в котором описано терапевтическое устройство для введения лекарственного средства через кожу; патент США № 4447233, в котором описан насос для вливания лекарственного средства для доставки лекарственного средства при точной скорости вливания; патент США № 4447224, в котором описано имплантируемое устройство для вливания с изменяющимся потоком для непрерывного введения лекарственного средства; патент США № 4439196, в котором описана осмотическая система доставки лекарственного средства с многокамерными отделениями, и патент США № 4475196, в котором описана осмотическая система доставки лекарственного средства. Данные патенты включены в данный документ посредством ссылки. Специалистам в данной области известно много других подобных имплантатов, систем для доставки и модулей.

[0169] В некоторых аспектах соединения по настоящему раскрытию могут быть введены парентерально, то есть, путем инъекции, включая, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и/или инфузию.

[0170] В некоторых аспектах соединения по настоящему раскрытию могут быть введены перорально, то есть, посредством желатиновой капсулы, таблетки, твердой или мягкой капсулы или жидкой капсулы.

Применение ингибиторов KRAS/способы лечения

[0171] Введение терапевтического агента, описанного здесь, может включать введение терапевтически эффективного количества терапевтического агента. Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте данного документа, без ограничений, относится к количеству терапевтического агента для лечения состояния, подлежащего лечению, путем введения композиции, содержащей ингибиторы KRAS, описанные в данном документе. Это количество является достаточным для проявления обнаруживаемого терапевтического или благоприятного эффекта. Эффект может включать, например, и без ограничения, лечение состояний, перечисленных в настоящем документе. Конкретное эффективное количество для субъекта будет зависеть от величины и состояния здоровья субъекта, характера и выраженности состояния, подлежащего лечению, рекомендаций лечащего врача и терапии или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения.

[0172] Для введения соединений, описанных в данном документе, дозировка варьируется от 0,0001 до 100 мг/кг и точнее от 0,01 до 40 мг/кг массы тела реципиента. Примерная схема 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 каждые три-шесть месяцев.

[0173] Соединения по изобретению выраженно ингибируют безъякорный рост клеток и, следовательно, имеют потенциал для ингибирования метастазов опухоли. Соответственно, в другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования метастазов опухоли, при этом способ включает введение эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей любое из раскрытых здесь соединений и фармацевтически приемлемый носитель, субъекту, нуждающемуся в этом.

[0174] Мутации RAS, включая, но не ограничиваясь ими, мутации KRAS, также были идентифицированы при гематологических злокачественных новообразованиях (например, раковых заболеваниях, которые воздействуют на кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые аспекты направлены на введение соединений по изобретению (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гематологического злокачественного новообразования. Такие

злокачественные новообразования включают, но не ограничиваются ими, лейкозы и лимфомы. Например, в данном случае соединения по изобретению могут применяться для лечения таких заболеваний, как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других аспектах соединения полезны для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы.

[0175] Установить, содержит ли опухоль или рак мутацию KRAS, можно путем определения нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, путем определения аминокислотной последовательности белка KRAS или путем определения характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS. Последовательность человеческих белков KRAS дикого типа известна в данной области.

[0176] Способы выявления мутации KRAS известны специалистам в данной области техники. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, анализы полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с применением полимеразной цепной реакции (PCR-RFLP), ПЦР с анализом конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК (PCR-SSCP), анализы методом ПЦР в режиме реального времени, ПЦР-секвенирование, анализы на основе мутантной аллель-специфической ПЦР-амплификации (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймера, электрофорез, методы олигонуклеотидного лигирования, методы гибридизации, методы линейных разрушаемых зондов (TaqMan), генотипирование SNP, анализы кривых плавления с высоким разрешением и микроматричный анализ. В некоторых аспектах образцы оценивают на наличие мутаций KRAS в том числе с помощью ПЦР в режиме реального времени. В ПЦР в режиме реального времени применяются флуоресцентные зонды, специфические для мутации KRAS. При наличии мутации зонд связывается, и определяется флуоресценция. В некоторых аспектах мутацию KRAS идентифицируют, например, с применением методики прямого секвенирования специфических областей (например, экзона 2 и/или экзона 3) в гене KRAS. Эта методика позволяет выявить все возможные мутации в секвенированной области.

[0177] Способы выявления мутации в белке KRAS известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, обнаружение мутанта KRAS с применением связывающего агента (например, антитела), специфичного к мутантному белку, электрофорез белка и вестерн-блоттинг, и прямое секвенирование пептидов.

[0178] В способах определения того, содержат ли опухоль или рак мутацию KRAS, могут применяться различные образцы. В некоторых аспектах образец берется у субъекта,

имеющего опухоль или рак. В некоторых аспектах образец берется 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 зафиксированный в формалине и погруженный в парафин образец. В некоторых аспектах образец обработан клеточным лизатом. В некоторых аспектах образец обработан ДНК или РНК. Данное изобретение также относится к способу лечения гиперпролиферативного заболевания 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, СПИД-ассоциированные виды рака (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичная тератоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли, герминогенная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды детского рака, хордома, кардиальные опухоли, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, Т-клеточная лимфома кожи, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимомы, эзофагеальный рак, эстезионейробластома, саркома Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная герминогенная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, гастроинтестинальная карциноидная опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак области головы первичной локализации, срединная карцинома, рак ротоглотки, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование из плазматических

клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома, клеточная карцинома Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), оральный рак, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак паращитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, плеврорегочная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, атипичные опухоли детского возраста, рак уретры, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или рак, вызванный вирусом. В некоторых аспектах указанный способ относится к лечению доброкачественного гиперпролиферативного расстройства, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), ретенноз или простатит (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)).

[0179] В некоторых аспектах изобретение относится к способам лечения рака легких, включающим введение эффективного количества любого соединения из описанных выше (или фармацевтической композиции, содержащей его), субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых аспектах рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легких (NSCLC), например, аденокарциному, плоскоклеточную карциному легких или крупноклеточную карциному легких. В других аспектах рак легких представляет собой мелкоклеточную карциному легких. Другие виды рака легких, поддающиеся лечению раскрытыми соединениями, включают, но не ограничиваются ими, железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы. Субъекты, которых можно лечить с помощью соединений по изобретению или фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, таутомера, гидрата или производного указанных соединений, в соответствии со способами по данному изобретению, включают, например, субъектов, у которых был диагностирован острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, адренокортикальная карцинома у детей, СПИД-ассоциированные виды рака (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы,

атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, базально-клеточная карцинома, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли, герминогенная опухоль, первичная лимфома, рак шейки матки, виды детского рака, хордома, кардиальные опухоли, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, Т-клеточная лимфома кожи, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, эзофагеальный рак, эстезионейробластома, саркома Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная герминогенная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, гастроинтестинальная карциноидная опухоль, гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, интраокулярная меланома, инсулинома, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак области головы первичной локализации, срединная карцинома, рак ротоглотки, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/новообразование из плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, множественная миелома, клеточная карцинома Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак носовой полости и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), оральный рак, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и носовой полости, рак парашитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, плевроролечная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (CNS), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходноклеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника,

трофобластическая опухоль, атипичные опухоли детского возраста, рак уретры, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или рак, вызванный вирусом. В некоторых аспектах субъекты, которых лечат соединениями по изобретению, включают субъектов, которые были диагностированы как имеющие доброкачественное гиперпролиферативное расстройство, такое как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или простатит (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (BPH)). Данное раскрытие также относится к способам модуляции активности мутантного белка KRAS путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения по изобретению. Модуляция может ингибировать или повышать активность белка. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности белка путем приведения мутантного белка KRAS в контакт с эффективным количеством соединения по изобретению в растворе. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности мутантного белка KRAS путем приведения в контакт с клеткой, тканью, органом, который экспрессирует белок, представляющий интерес. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности белка у субъекта, включая, но не ограничиваясь ими, грызунов и млекопитающих (например, человека), путем введения субъекту эффективного количества соединения по данному раскрытию. В некоторых аспектах модуляция, выраженная в процентах, превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых аспектах процент ингибирования превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности KRAS в клетке путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности мутанта KRAS в указанной клетке. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности мутанта KRAS в ткани путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности мутанта KRAS в указанной ткани. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности KRAS в организме путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS в указанном организме. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности KRAS у животного путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS у указанного животного. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования KRAS, в том числе у млекопитающего, путем приведения указанного млекопитающего в контакт с

количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS у указанного млекопитающего. В некоторых аспектах раскрытие относится к способам ингибирования активности KRAS у человека путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения по изобретению, достаточным для ингибирования активности KRAS у указанного человека. Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания, опосредованного активностью KRAS, у субъекта, нуждающегося в таком лечении. Настоящее изобретение также относится к способам для комбинированной терапии, при которых агент, известный для модуляции других путей, или другие компоненты того же пути, или даже пересекающиеся множества целевых ферментов применяются 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 не ограничивается ей, комбинацию одного или более соединений по изобретению с химиотерапевтическими агентами, терапевтическими антителами и радиационной терапией.

[0180] Множество химиотерапевтических средств в настоящее время известны в данной области и могут применяться в комбинации с соединениями по изобретению. В некоторых аспектах химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического отклика, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. В некоторых аспектах химиотерапевтический агент представляет собой иммуноонкологический агент (ИО), который может усиливать, стимулировать или повышающе регулировать иммунную систему.

[0181] Соединения, описанные в настоящем документе, могут применяться в комбинации с агентами, раскрытыми здесь, или другими подходящими агентами, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Следовательно, в некоторых аспектах одно или более соединений по изобретению будут вводиться совместно с другими агентами, как описано выше. При применении в комбинированной терапии соединения, описанные в настоящем документе, вводятся со вторым агентом одновременно или отдельно. Это введение в комбинации может включать одновременное введение двух агентов в одной и той же дозированной форме, одновременное введение в отдельных дозированных формах и отдельное введение. То есть, соединение, описанное здесь, и любой из агентов, описанных выше, могут быть составлены вместе в одной и той же дозированной форме и вводиться

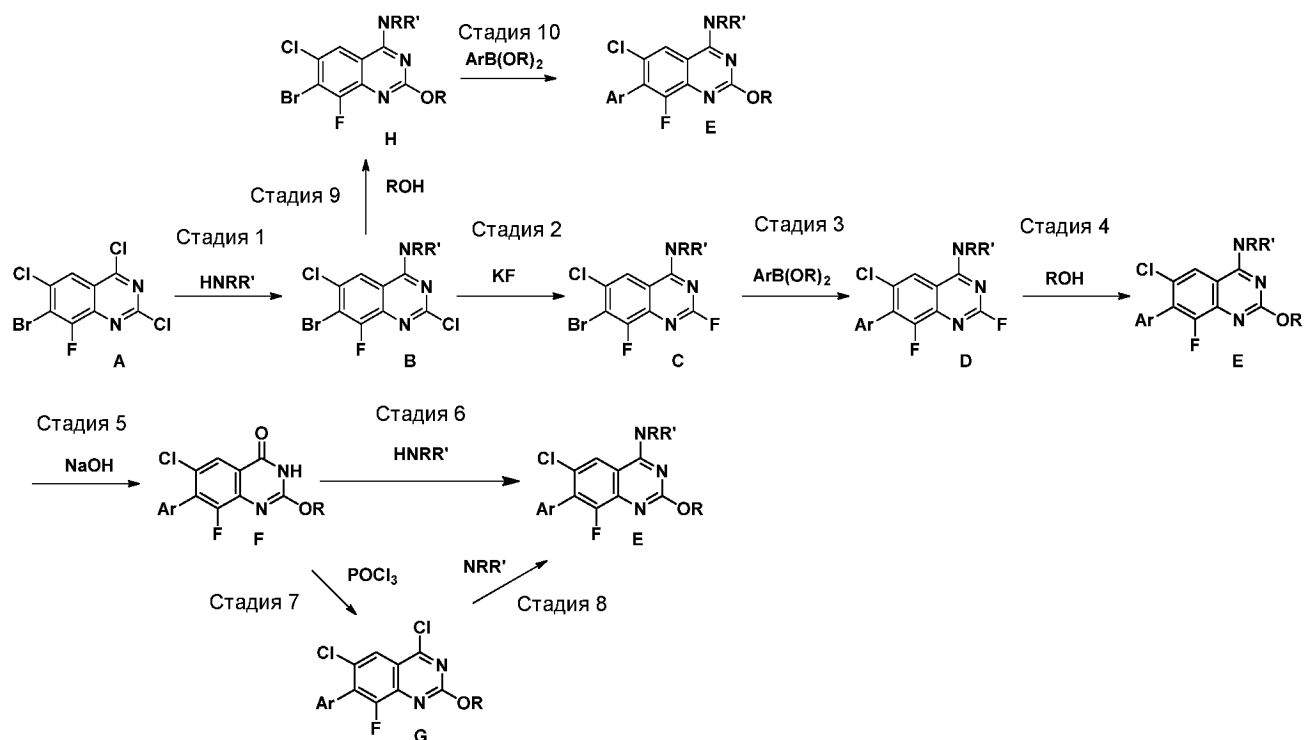
одновременно. В качестве альтернативы, соединение по изобретению и любые агенты, описанные выше, могут быть введены одновременно, где оба агента присутствуют в отдельных составах. В качестве другой альтернативы, соединение по изобретению может быть введено непосредственно с последующим любым из агентов, описанных выше, или наоборот. В некоторых аспектах протокола раздельного введения соединения по изобретению и любой из агентов, описанных выше, вводятся с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

[0182] Соединения могут быть получены способами, известными в данной области техники, включая описанные ниже и включая вариации в пределах уровня знаний специалиста обычной квалификации в данной области техники. Некоторые реагенты и промежуточные соединения известны в данной области. Другие реагенты и промежуточные соединения могут быть получены способами, известными в данной области, с применением доступных веществ. Любые переменные (например, пронумерованные «R» заместители), применяемые для описания синтеза соединений, предназначены только для иллюстрации, как получать соединения, и не следует их путать с переменными, применяемыми в Формуле изобретения или в других разделах описания изобретения. Следующие способы приведены в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

Синтез

Общие Схемы

[0183] Соединения, описанные здесь, могут быть получены, как показано ниже и как описано в Способах 1-4.



[0184] Способ 1: на Стадии 1 соединение известной формулы А (CAS 1698028-11-3) подвергают реакции с амином в подходящем растворителе, таком как THF, с основанием, таким как диизопропилэтиламин, с получением соединения В. На Стадии 2 обработкой соединения В фторидом калия в растворителе, таком как диметилацетамид, получают соединение С. На Стадии 3 соединение С связывают 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 THF, с получением соединения E.

[0185] Способ 2: аминогруппа соединения E может быть заменена на другую аминогруппу в соответствии со следующей последовательностью. На Стадии 5 путем основного гидролиза получают соединение F. На Стадии 6 введение аминного заместителя осуществляют с применением агента реакции сочетания, такого как BOP, в присутствии основания в растворителе, таком как дихлорметан, с получением соединения E.

[0186] Способ 3: на Стадии 7 обработкой соединения H с помощью POCl₃ в присутствии основания получают соединение G. Обработкой соединения G соответствующим амином в присутствии основания в растворителе, таком как диметилацетамид, получают соединение E.

[0187] Способ 4: на Стадии 9 обработкой соединения В спиртом Формулы R-OH в присутствии основания получают соединение H. На Стадии 10 соединение H подвергают реакции сочетания с арилбороновой кислотой или сложным эфиром в условиях реакции

Сузуки с получением соединения E. Защитные группы, такие как BOC, PMB, MOM и тому подобные могут быть введены и удалены, как это требуется специалисту в данной области техники, и описаны в Примерах. Функционализация и разработка арильных, NRR' групп и/или групп для получения соединений общей структуры E описаны в Примерах.

ПРИМЕРЫ

[0188] Данное изобретение дополнительно определено в следующих Примерах. Следует иметь в виду, что Примеры приведены только в качестве иллюстрации. Из приведенного выше обсуждения и Примеров специалист в данной области техники может определить существенные характеристики изобретения и без отступления от его сущности и объема может внести различные изменения и модификации для приведения изобретения в соответствие с различными применениями и условиями. Вследствие этого изобретение не ограничено иллюстративными примерами, изложенными здесь ниже, но скорее определяется Формулой изобретения, прилагаемой к данному документу.

Аббревиатуры

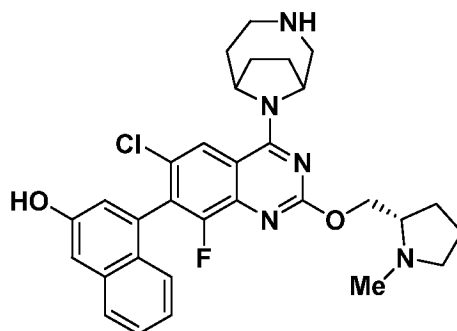
[0189] Следующие аббревиатуры применяются в разделе примеров ниже и в другом месте данного документа:

<i>Аббревиатура</i>	<i>Полное наименование</i>
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
aq.	водный
BOP	(бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат)
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMOCP	2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-диоксафосфоринан 2-оксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EtOAc	этилацетат

<i>Аббревиатура</i>	<i>Полное наименование</i>
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOH	этанол
h	часы
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr	изопропил
LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
MeOH	метанол
min	минуты
NIS	N-иодсукцинимид
RT	комнатная температура
sat., satd. или sat'd	насыщенный
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TBS	трет-бутилдиметилсилил
TFA	трифторуксусная кислота
TosOH	p-толуолсульфоновая кислота
t _R	время удерживания

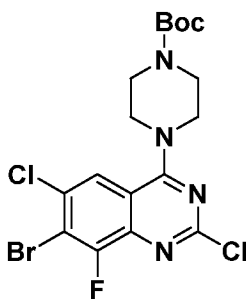
Пример 1-1

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



1-1

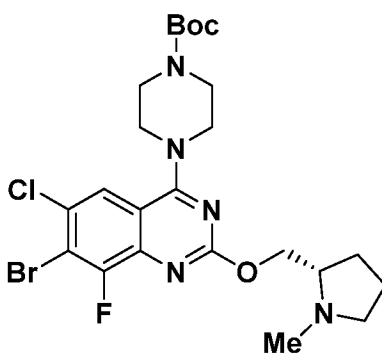
Получение Промежуточного соединения 1А: трет-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



1A

[0190] 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*-бутил пиперазин-1-карбоксилат (0,56 г, 3,03 ммоль) в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали водой (30 мл x 2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (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, 91,5% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 481,0 [M+1]⁺. 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 1B: трет-бутил (S)-4-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

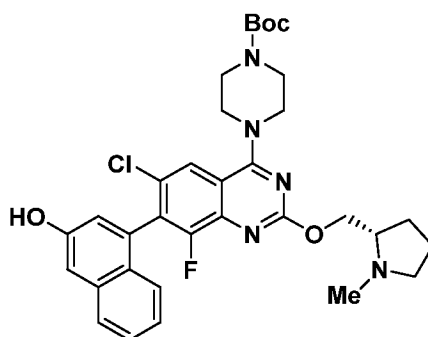


1B

[0191] К раствору *tert*-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 NaHCO₃ (50 мл). Неорганическую фазу экстрагировали DCM (50

мл x 2). Объединенные DCM экстракты промывали рассолом и высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и затем концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем 40 г, элюируя 0-10% MeOH/DCM (w/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, 68,4% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 558,2/560,2 $[\text{M}+1]^+$.

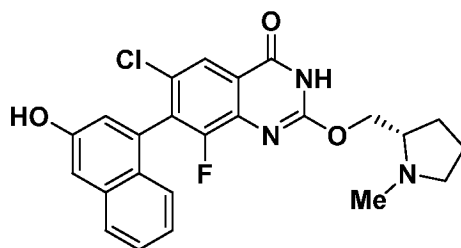
Получение Промежуточного соединения 1C: трет-бутил 4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



1C

[0192] 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 добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (178 мг, 0,154 ммоль) одной порцией. Полученную в результате смесь дегазировали N_2 , затем нагревали при воздействии микроволн при 95°C в течение 1 ч. Реакцию охлаждали до RT, фильтровали, и осадок на фильтре промывали диоксаном (2 мл x 3). Фильтрат и промывные жидкости объединяли и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле 24 г, элюируя 0-10% MeOH/DCM (w 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, 36,4% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 622,4 $[\text{M}+1]^+$.

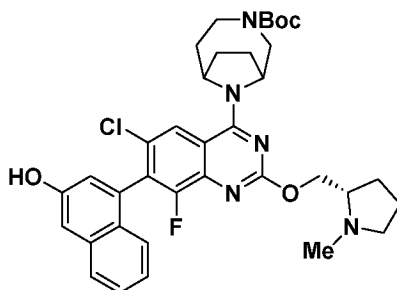
Получение Промежуточного соединения 1D: 6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксинафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4(3H)-он



1D

[0193] Раствор трет-бутил 4-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-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 под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH/DCM (w 0,5% TEA), с получением целевого соединения (174 мг, 0,383 ммоль, 59,6% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z : 454,1 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 1E: трет-бутил 9-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-3-карбоксилат

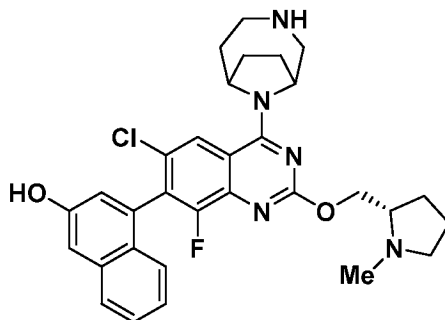


1E

[0194] К смеси 6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ола (10 мг, 0,022 ммоль), трет-бутил 3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-3-карбоксилата (5,98 мг, 0,026 ммоль) и DIEA (11,54 мкл, 0,066 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли BOP (12,18 мг, 0,028 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали 4 мл водного NaHCO₃ и экстрагировали DCM (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. 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 силикагеле 4 г, элюируя 0-10% MeOH/DCM

(w 0,5% TEA), с получением 1E (12 мг, 0,018 ммоль, 82% выход). МС (ИЭР) m/z : 662,7[M+H]⁺.

Получение Примера 1-1: 4-(4-(3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



1-1

[0195] *трет*-Бутил 9-(6-хлор-8-фтор-7-(3-гидроксиафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-карбоксилат (12 мг, 0,018 ммоль) обрабатывали 1 мл 30% TFA/DCM в течение 30 мин при комнатной температуре, затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 200 мм x 19 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с ацетатом аммония; градиент: 0-минутное удерживание при 14% В, 14-54% В за 20 минут, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центрифужного испарения. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ 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: 0-минутное удерживание при 2% В, 2-42% В за 20 минут, затем 0-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и высушивали путем центрифужного испарения с получением Примера 1-1 (1,3 мг, 1,6 мкмоль, 9,1% выход). МС (ИЭР) m/z 562,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 - 7,93 (m, 1H), 7,83 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,35 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,11 - 6,93 (m, 2H), 5,49 - 5,11 (m, 1H), 4,79 - 4,47 (m, 2H), 4,29 - 4,06 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 0,67 (m, 11H).

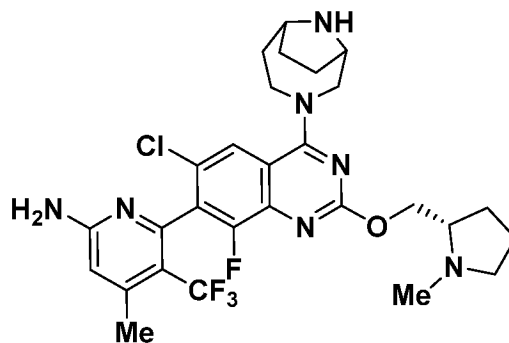
[0196] Примеры в Таблице 1 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 1-1, из соответствующих исходных материалов.

Таблица 1

Номер Примера	Структура	Наименование	MS <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
1-2		4-(6-хлор-4-{1,4-диазабикакло[3,2,2]нонан-4-ил}-8-фтор-2-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол	561.93	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,99 (s, 1H), 7,82 (br d, <i>J</i> =8,2 Гц, 1H), 7,45 (br t, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 2H), 3,20 - 2,98 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 4H), 1,84 - 1,62 (m, 4H)

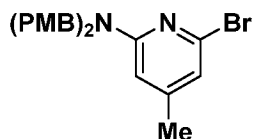
Пример 2-1

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



2-1

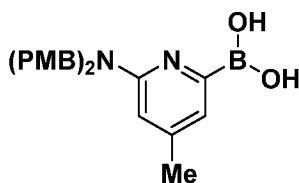
Получение Промежуточного соединения 2A: 6-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амин



2A

[0197] К раствору 6-бром-4-метилпиридин-2-амина (1 г, 5,35 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaH (0,64 г, 16 ммоль, 60%) при 0°C. 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. Реакцию останавливали насыщенным NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением 6-бром-*N,N*-бис(4-метоксибензил)-4-метилпиридин-2-амина (2 г, 4,68 ммоль, 87,5% выход) 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).

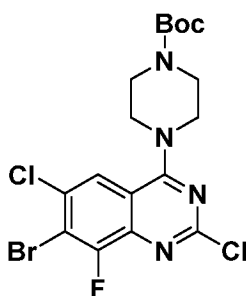
Получение Промежуточного соединения 2B: (6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)бороновая кислота



2B

[0198] 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) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) дихлорида (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 неочищенное вещество (6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)бороновая кислота (918 мг, 2,34 ммоль, неочищенная) в 1,4-диоксане (20 мл)), применяли на следующей стадии без очистки. MS (ИЭР) *m/z* 393,3 [M+1]⁺.

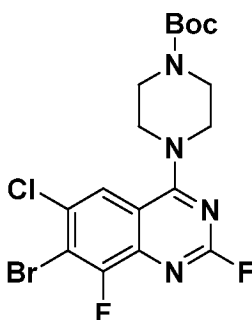
Получение Промежуточного соединения 2C: *трет*-бутил 4-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



2C

[0199] 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. Смесь затем концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (60 мл), промывали водой (30 мл x 2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (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, 91,5% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) 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 2D: *трет*-бутил 4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат

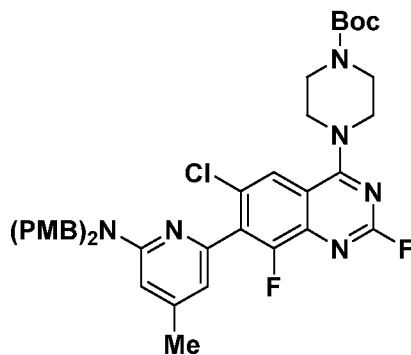


2D

[0200] Раствор *трет*-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. Реакцию останавливали водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали

рассолом (30 мл x 3) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (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, 75,6% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 463,1 $[\text{M}+1]^+$.

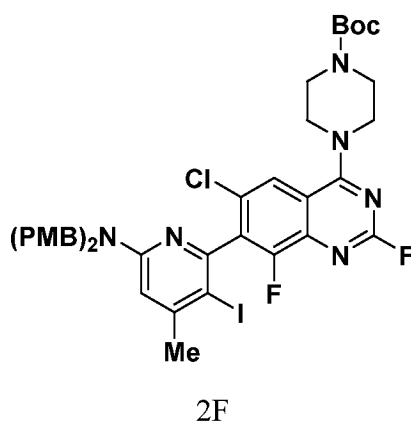
Получение Промежуточного соединения 2E: трет-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



2E

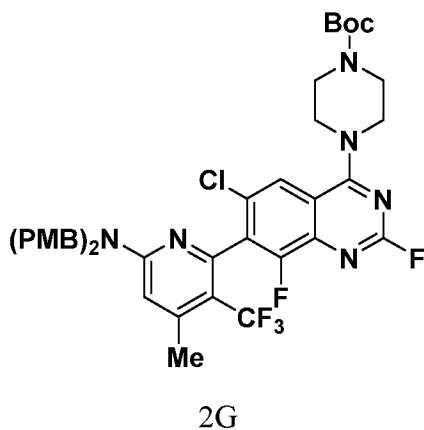
[0201] Раствор *трет*-бутил 4-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,29 ммоль), (6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилпиридин-2-ил)бороновой кислоты (756 мг, 1,93 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) дихлорида (104 мг, 0,14 ммоль) и фосфата калия (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 N_2 . Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (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, 63,4% выход) в виде желтого масла. МС (ИЭР) m/z 731,4 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 2F: трет-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



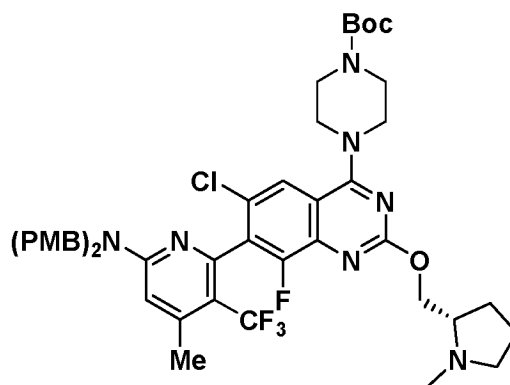
[0202] Раствор *tert*-бутил 4-(7-(4-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхинозаолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1,09 ммоль), TosOH (5 мг, 0,05 ммоль) и NIS (1200 мг, 5,33 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и EtOAc (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл x 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 3:1) с получением *tert*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхинозаолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,467 ммоль, 42,7% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) 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 2G: tert-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхинозаолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



[0203] Смесь *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,4700 ммоль), метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонил-ацетата (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. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и к смеси добавляли дополнительные CuI (267 мг, 1,4 ммоль) и метил 2,2-дифтор-2-фторсульфонил-ацетат (1345 мг, 7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 12 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали рассолом (30 мл x 3) и высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (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, 72,4% выход) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z* 799,0 [M+1]⁺.

Получение Промежуточного соединения 2H: 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

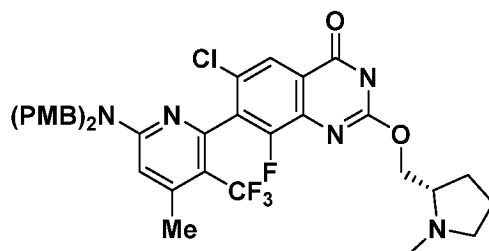


2H

[0204] К раствору (2*S*)-1-метилпирролидин-2-ил метанола (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 затем останавливали насыщенным NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и высушивали над

безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, $\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$) с получением *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-карбоксилата (250 мг, 0,28 ммоль, 82,7% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 894,5 $[\text{M}+1]^+$.

Получение Промежуточного соединения 2I: 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)-он

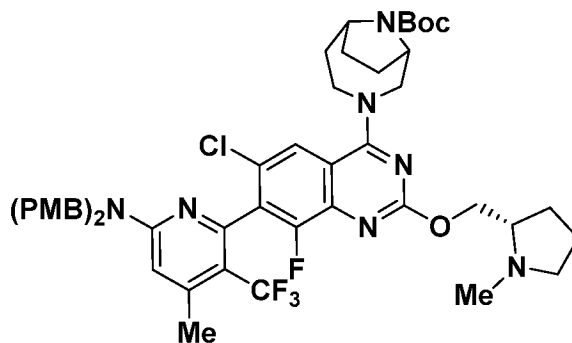


2I

[0205] Смесь *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-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 разбавляли 2 н. HCl до $\text{pH} = 6\sim 7$. Смесь концентрировали под вакуумом для удаления EtOH . Остаток экстрагировали DCM (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением 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(3H)-она (200 мг, 0,28 ммоль, 98,5% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 726,3 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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 2J: tert-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)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат

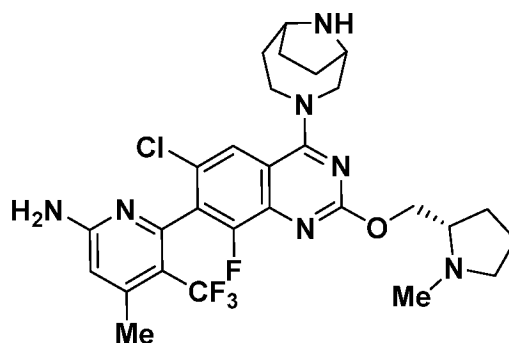


2J

[0206] 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(3H)-она (50 мг, 0,0700 ммоль) и *трет*-бутил 3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (75 мг, 0,3300 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (0,07 мл, 0,7800 ммоль) и BOP (105 мг, 0,4100 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (TFA в качестве добавки, прибор: ACSWH-GX-N; колонка: Phenomenex Synergi, C18, 150 x 25 мм x 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,1% TFA) и В для ацетонитрила; градиент: В 56%-86% за 10 мин, линейный; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: RT; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением целевого 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)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (40 мг, 0,043 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z*: 934,7 [M+H]⁺.

Пример 2-1

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



2-1

[0207] Раствор *tert*-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)-3,6-диазабицикло[3,2,2]нонан-6-карбоксилата (45 мг, 0,05 ммоль) в TFA (4 мл, 52,24 ммоль) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (муравьиная кислота в качестве добавки, прибор: GX-с; колонка: Phenomenex luna C18 150 x 25 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А для H₂O (0,225% FA) и В для ацетонитрила; градиент: В 3%-33% за 10 мин, линейный; скорость потока: 25 мл/мин; температура колонки: RT; длина волны: 220 нм, 254 нм) с получением целевого продукта 6-(4-(3,6-диазабицикло[3,2,2]нонан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (17,98 мг, 0,028 ммоль) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z : 594,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,51 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H).

[0208] Примеры в Таблице 2 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 2-1, из соответствующих исходных материалов.

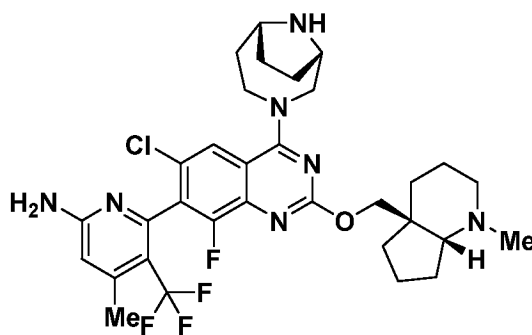
Таблица 2

Номер Примера	Структура	Наименование	MS m/z : [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
2-2		6-(6-хлор-4-{3,6-диазабицикло[3,2,2]нонан-3-ил}-8-фтор-2-[[<i>(2S)</i> -1-метилпирролидин-2-ил]метокси]хиназолин-7-ил)-4-метил-5-	594,2	(400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 1H), 4,66

		(трифторметил)пиридин-2-амин	- 4,58 (m, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 2H)
--	--	------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

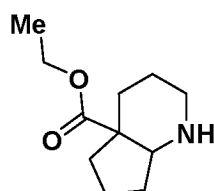
Пример 3

6-(2-{{(4a*S*, 7a*R*)-1-метил-октагидро-1*H*-циклопента[*b*]пиридин-4*a*-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1*S*, 6*R*)-3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



3

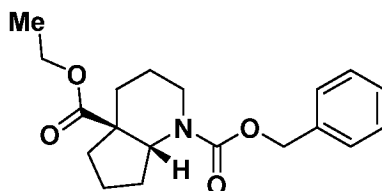
Получение Промежуточного соединения 3A: этил октагидро-4*aH*-циклопента[*b*]пиридин-4*a*-карбоксилат



3A

[0209] Промежуточное соединение 3A получали в соответствии со способом, описанным в *Molecules* **2017**, *22*, 827, соединение 25a.

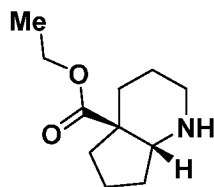
Получение Промежуточного соединения 3B: 1-бензил 4a-этил (4aS,7aR)-гексагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1,4a(2H)-дикарбоксилат



3B

[0210] К раствору этил октагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-карбоксилата (1,7 г, 8,62 ммоль) и TEA (2,40 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 затем разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 15 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель/DCM-20% MeOH/DCM, градиент от 100:0 до 50:50) с получением 1-бензил 4a-этил гексагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1,4a(2H)-дикарбоксилата (2,20 г, 6,64 ммоль, 77% выход). 1-Бензил 4a-этил гексагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1,4a(2H)-дикарбоксилат (2,20 г) подвергали хиральному разделению путем SFC [колонка: Cellulose-4 (5 x 25 см, 5 мкм), методика = CO₂/IPA:гептан (1:3) с 0,1% гидроксида аммония, 320 мл/мин] с получением 1-бензил 4a-этил (4aS,7aR)-гексагидро-1H-циклопента[b]пиридин-1,4a(2H)-дикарбоксилата (640 мг, 1,835 ммоль, 21,29% выход). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 332,3 [M+H]⁺ ЖХ, 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: ACN с 0,05% TFA; градиент: 2-98% В за 1 минуту, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)). ¹H 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).

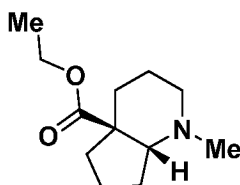
Получение Промежуточного соединения 8C: этил (4aS,7aR)-октагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-карбоксилат



3C

[0211] Смесь 1-бензил 4а-этил (4аS,7аR)-гексагидро-1Н-циклопента[б]пиридин-1,4а(2Н)-дикарбоксилата (640 мг, 1,931 ммоль) и 10% Pd-С (103 мг, 0,097 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали при воздействии 1 атм водорода 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, 96% выход) в виде прозрачного масла. ¹Н ЯМР (499 МГц, CDCl₃) δ 4,17 (dtt, *J*=10,6, 7,1, 3,6 Гц, 2Н), 3,57 (t, *J*=6,1 Гц, 1Н), 2,90 (ddd, *J*=13,0, 7,7, 3,7 Гц, 1Н), 2,71 (ddd, *J*=13,0, 7,0, 3,6 Гц, 1Н), 2,01 - 1,92 (m, 2Н), 1,84 - 1,62 (m, 7Н), 1,60 - 1,40 (m, 2Н), 1,28 (t, *J*=7,1 Гц, 3Н).

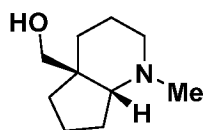
Получение Промежуточного соединения 3D: этил (4аS,7аR)-1-метилоктагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилат



3D

[0212] К раствору этил (4аS,7аR)-октагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилата (385 мг, 1,952 ммоль) и раствора формальдегида, 37 масс.% в H₂O (176 мг, 5,85 ммоль) в MeOH (5,0 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (123 мг, 1,952 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (5 мл) и промывали водным насыщенным раствором карбоната натрия (2 x 5 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного этил (4аS,7аR)-1-метилоктагидро-4аН-циклопента[б]пиридин-4а-карбоксилата (380 мг, 1,798 ммоль, 92% выход). ¹Н ЯМР (499 МГц, CDCl₃) δ 4,24 - 4,12 (m, 2Н), 3,29 (t, *J*=6,4 Гц, 1Н), 2,60 - 2,51 (m, 1Н), 2,36 - 2,28 (m, 3Н), 2,00 - 1,88 (m, 2Н), 1,83 - 1,60 (m, 8Н), 1,56 - 1,40 (m, 1Н), 1,32 - 1,26 (m, 3Н).

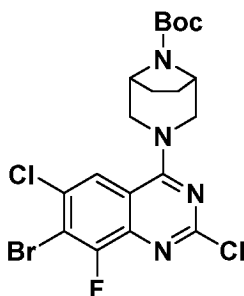
Получение Промежуточного соединения 3E: ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанол



3E

[0213] 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 раствор алюмогидрида лития (1,0 М 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). Затем к смеси добавляли EtOAc (5,0 мл). Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанола (327 мг, 1,739 ммоль, 97% выход). 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).

Получение Промежуточного соединения 3F: трет-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат

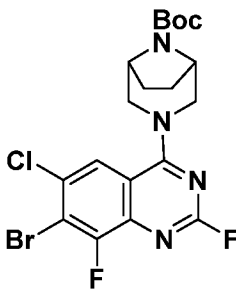


3F

[0214] 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-дизабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат (193 мг, 0,908 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали. Остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (30 мл x 2) и рассолом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонокка 12 г ISCO, MeOH/DCM, 0-5%, 20 мин) с получением

трет-бутил 3-(7-бром-2,6-дихлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (415 мг, 0,82 ммоль, 90% выход) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) 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).

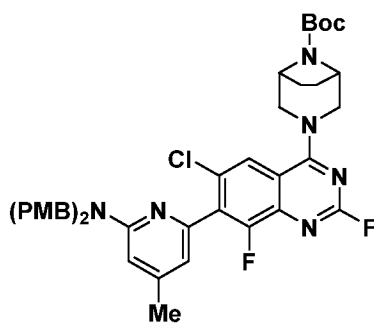
Получение Промежуточного соединения 3G: трет-бутил 3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



3G

[0215] 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). Смесь дегазировали азотом в течение 10 мин и нагревали при 88°C в течение 5 ч в герметично закрытой пробирке. Добавляли воду (200 мл) и этилацетат (150 мл), и эту смесь перемешивали в течение 15 мин. Отделенный водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл), и объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, применяя 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, 63,4% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 489,0 $[M+1]^+$.

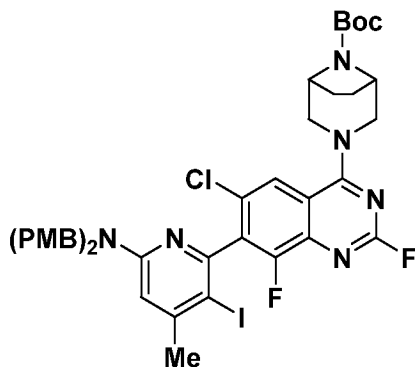
Получение Промежуточного соединения 3H: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метилтиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



3H

[0216] К дегазированному раствору Примера 3G (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) и PdCl₂(dppf) (149 мг, 0,204 ммоль). Смесь снова дегазировали и нагревали при 80°C в течение 48 ч. Реакционный сосуд затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды, разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали через слой Целита® и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного вещества. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 30% этилацетата 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, 42% выход). 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. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 757,2 [M+H]⁺.

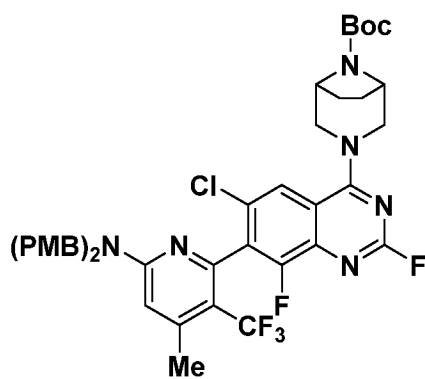
Получение Промежуточного соединения 3I: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



3I

[0217] К перемешанному 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-иодсукцинимид (0,42 г, 1,849 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,028 мл, 0,370 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакцию затем останавливали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (5 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (4 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 30% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-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, 84% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 883,3 $[M+H]^+$.

Получение Промежуточного соединения 3J: 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

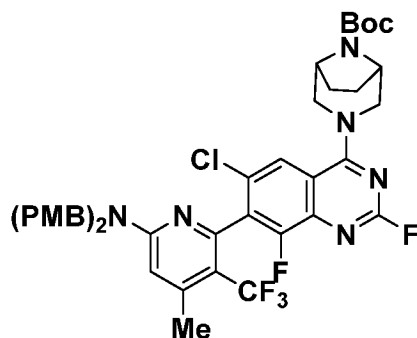


3J

[0218] К перемешанному раствору трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-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 герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли иодид меди (I) (0,60 г, 3,17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,91 г, 4,76 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и водой

(10 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 30% этилацетата 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, 40% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 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. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 825,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточные соединения 3K и 3L: 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



3K (Изомер 1)

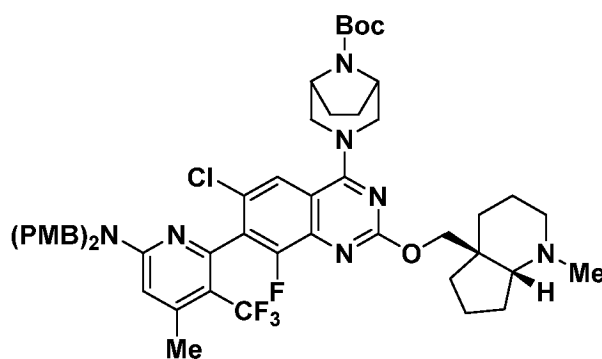
3L (Изомер 2)

[0219] Пример 3J (5,0 г, 6,06 ммоль) разделяли на отдельные атропоизомеры с помощью SFC (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 минут (2,4 г, 2,90 ммоль, 40% выход) и Пик-2 при времени удерживания = 9,53 минут (2,4 г, 2,90 ммоль, 40% выход).

[0220] Пик-1 (3K): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (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. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 825,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 825,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]^{23,5}$ (MeOH = 0,10) = +96,00.

[0221] Пик-2: (3L) ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,78 (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. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 825,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]^{23,3}$ (MeOH = 0,10) = -110,00.

Получение Промежуточного соединения 3M: 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-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат

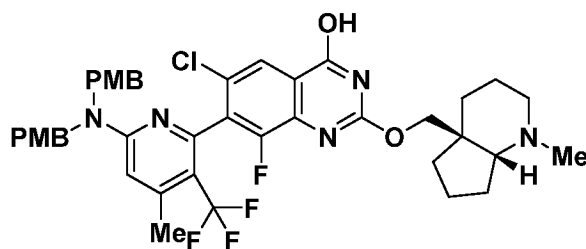


3M

[0222] К раствору Промежуточного соединения 3L и ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанола (41,0 мг, 0,242 ммоль) в безводном THF (1,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли раствор 1,0 М LiHMDS в THF (364 мкл, 0,364 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавляли DMF (1 мл), и неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 30 мин, А = $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{TFA}$ (90:10:0,1), В = $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{TFA}$ (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-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (267 мг, 0,233 ммоль, 96% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 974,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ЖХ, время удерживания: 1,13 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 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)).

Получение Промежуточного соединения 3N: 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-

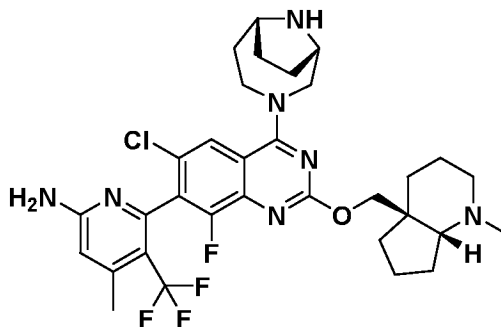
(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ол



3N

[0223] Смесь 1,0 М гидроксида натрия (2453 мкл, 2,453 ммоль) и 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 (267 мг, 0,245 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 65°C в течение 3 дней. Смесь затем концентрировали для удаления EtOH. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл), и слой этилацетатов высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, 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)). Очищенные фракции объединяли и концентрировали. Очищенный продукт затем разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали водным насыщенным раствором карбоната натрия (2 x 15 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 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-ола (60 мг, 0,077 ммоль, 31,4% выход) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 780,3 [M+H]⁺ ЖХ, время удерживания: 1,04 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 за 1 минуту, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)).

Получение Примера 3: 6-(2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)-6-хлор-4-((1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



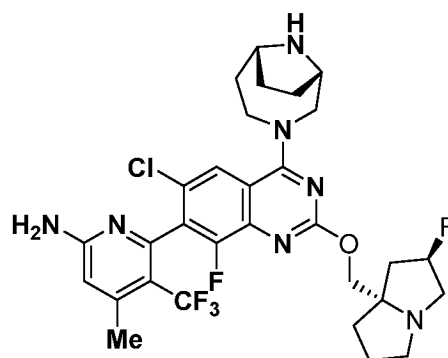
3

[0224] К раствору 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-ола (25 мг, 0,032 ммоль), трет-бутил (1S,6R)-3,9-диазабicyclo[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (10,88 мг, 0,048 ммоль) и BOP (21,26 мг, 0,048 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли DIEA (16,79 мкл, 0,096 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, 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 трет-бутил (1S,6R)-3-(7-(6-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)-3,9-диазабicyclo[4,2,1]нонан-9-карбоксилата. Смесь трет-бутил (1S,6R)-3-(7-(6-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)-3,9-диазабicyclo[4,2,1]нонан-9-карбоксилата в воде (1 капля), триэтилсилана (1 капля) и TFA (1,5 мл) перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, 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)). Очищенные фракции загружали в полимерный картридж Oasis MCX со смешанной катион-обменной функциональностью (150 мг), картридж промывали метанолом (30 мл), и продукт элюировали 0,1 н. аммиаком в метаноле (5,0 мл). Аммиачный элюент концентрировали. Полученное в результате вещество лиофилизировали с ACN/H₂O (1:1, 5 мл) с получением 4-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (10,96 мг, 0,016 ммоль, 50,1% выход) в виде белого

порошка. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 648,2 $[M+H]^+$ ЖХ, время удерживания: 1,27 мин (Waters Acquity UPLC ВЕН С18, 2,1 x 50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% ТФА; подвижная фаза В: АСН с 0,05% ТФА; градиент: 2-98% В за 1 минуту, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)).
 ^1H ЯМР (499 МГц, метанол- d_4) δ 7,96 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 2H), 4,27 (d, $J=10,7$ Гц, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,68 (dd, $J=13,5, 3,9$ Гц, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,47 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 4H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 8H), 1,63 - 1,54 (m, 1H).

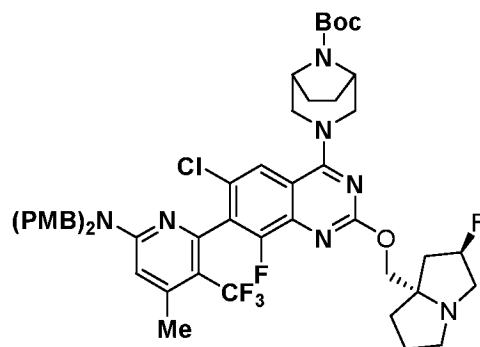
Пример 4-1

6-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)тиридин-2-амин



4-1

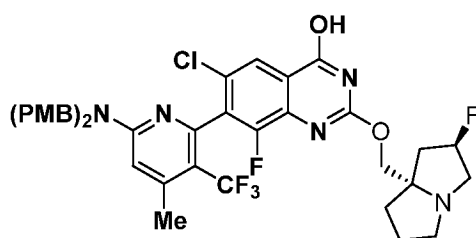
Получение Промежуточного соединения 4А: трет-бутил-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)тиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



4A

[0225] К перемешанному раствору ((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола и HCl (81 мг, 0,509 ммоль) в DCM добавляли карбонат натрия (231 мг, 2,181 ммоль), и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель сливали с осадка и концентрировали под пониженным давлением с получением ((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола в виде свободного основания. Полученный неочищенный остаток растворяли в безводном THF (5 мл) и охлаждали до 0°C, и затем добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 12,21 мг, 0,509 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин, затем добавляли Промежуточное соединение 3L (280 мг, 0,339 ммоль) в THF (1 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем охлаждали, применяя лед, останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и затем раствором рассола, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (Grace REVELERIS[®], 50 г, сухая набивка, Alumina-neutral), применяя 50-100% этилацетата в петролейном эфире. Целевые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением *трет*-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aR*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (240 мг, 0,241 ммоль, 71% выход). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 965,8 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 4B: 7-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-метил-2-(трифторметил)фенил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ол

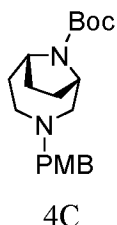


4B

[0226] К перемешанному раствору трет-бутил-3-(7-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-метил-2-(трифторметил)фенил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-

пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (240 мг, 0,249 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли NaOH (1 М водный раствор, 199 мг, 0,498 ммоль), и смесь нагревали при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением 7-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-метил-2-(трифторметил)фенил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1Н-пирролизин-7а(5Н)-ил)метокси)хиназолин-4-ола (60 мг, 0,077 ммоль, 31% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 771,2 [M+H]⁺.

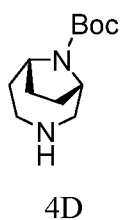
Получение Промежуточного соединения 4С: трет-бутил (1S,6R)-3-(4-метоксибензил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



[0227] К перемешанному раствору *трет*-бутил 3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (4,5 г, 19,88 ммоль) и 4-метоксибензальдегида (3,25 г, 23,86 ммоль) в DCE (50 мл) добавляли DIPEA (17,36 мл, 99 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 25°C, затем охлаждали до 0°C. Через 15 мин к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (12,64 г, 59,7 ммоль) порциями, поддерживая температуру ниже 5°C. После добавления реакционную смесь постепенно нагревали до 25°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором рассола, затем высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле (60-120 меш), элюируя 10-15% этилацетат/петролейный эфир, с получением *трет*-бутил-3-(4-метоксибензил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата. Очищенные фракции подвергали разделению с помощью хиральной SFC [колонка: Chiralpak ADH (250 x 4,6) мм, 5мкм, методика = 0,5% изопропиламина в MeOH_10, время анализа = 5,00 мин] с получением *трет*-бутил (1R,6S)-3-(4-метоксибензил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (1,9 г, 5,48 ммоль, 28%

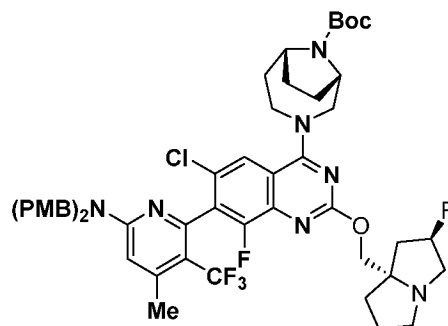
выход) в виде светло-коричневого масла и *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(4-метоксибензил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (2 г, 5,77 ммоль, 29% выход) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 347,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 298 К) δ 7,31 - 7,19 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 4,15 - 3,89 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,40 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,55 (m, 4H), 1,40 (d, $J = 1,6$ Гц, 9H) ppm.

Получение Промежуточного соединения 4D: *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



[0228] К перемешанному раствору *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(4-метоксибензил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (1500 мг, 4,33 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли Pd/C (921 мг, 8,66 ммоль) при 25°C. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 25°C в атмосфере водорода (1 атм). Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и промывали этанолом, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя MeOH в дихлорметане (10%), с получением *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (700 мг, 71% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 227,1 [M+H]⁺.

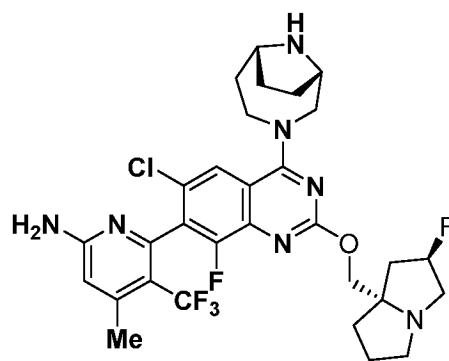
Получение Промежуточного соединения 4E: *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-метил-2-(трифторметил)фенил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-5-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



[0229] К перемешанному раствору 7-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-метил-2-(трифторметил)фенил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ола (55 мг, 0,072 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли ВОР (47,4 мг, 0,107 ммоль) и TEA (0,015 мл, 0,107 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли трет-бутил (1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (20,23 мг, 0,089 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-(5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-метил-2-(трифторметил)фенил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-5-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (55 мг, 0,052 ммоль, 73% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 979,51 [M+H]⁺.

Пример 4-1

6-(2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)-6-хлор-4-(((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



4-1

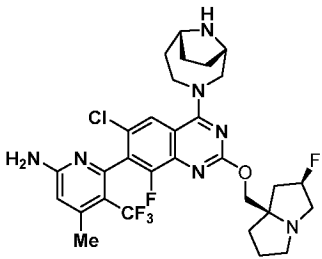
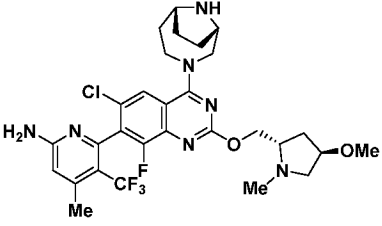
[0230] К перемешанному раствору *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (55 мг, 0,056 ммоль) в TFA (1 мл) добавляли воду (0,01 мл) и триэтилсилан (0,898 мкл, 5,62 мкмоль). Реакцию оставляли перемешиваться при

40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 5-7% метанола в DCM, с получением 6-(4-((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (16 мг, 0,023 ммоль, 41% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 638,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,97 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 54,00$ Гц, 2H), 4,50 (d, $J = 13,20$ Гц, 1H), 4,22-4,48 (m, 2H), 4,01-4,03 (m, 1H), 3,72-3,94 (m, 4H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,04-3,06 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,14-2,29 (m, 9H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,70-1,72 (m, 2H) ppm.

[0231] Примеры в Таблице 3 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 4-1, из соответствующих исходных материалов.

Таблица 3

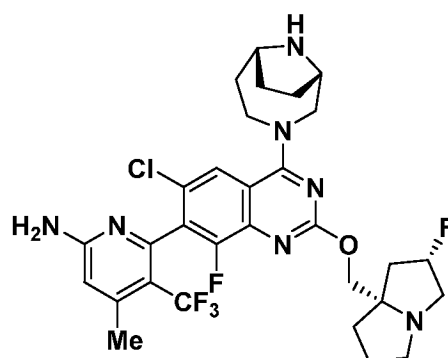
Номер Примера	Структура	Наименование	MS m/z : $[M+H]^+$	1H ЯМР
4-2		6-(2-([(2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-фтор-гексагидро-1 <i>H</i> -пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси)-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	638,08	(400 МГц, MeOD): δ 7,97 (d, $J = 1,60$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 52,80$ Гц, 1H), 4,44-4,48 (m, 3H), 4,03-4,17 (m, 5H), 3,74-3,93 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 3H), 3,32-3,33 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,44 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 4H), 1,95-2,01 (m, 3H) ppm

4-3		6-(2-{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	(400 МГц, MeOD) δ 7,97 (d, J = 1,20 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,39 (d, J = 84,00 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 13,20 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 10,40 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,00 Гц, 1H), 3,80-4,12 (m, 2H), 3,69-3,80 (m, 4H), 3,32-3,34 (m, 1H), 2,53-3,10 (m, 3H), 2,51-2,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,94-2,04 (m, 8H), 1,67-1,69 (m, 1H) ppm
4-4		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-{{(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил}метокси}хинозолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	(400 МГц, MeOD): δ 7,97 (d, J = 1,60 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,45-4,52 (m, 3H), 3,98-4,02 (m, 3H), 3,69-3,81 (m, 3H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,96-3,13 (m, 1H),

			2,53 (s, 1H), 2,47 (d, $J = 1,20$ Гц, 3H), 2,38-2,42 (m, 4H), 2,11-2,12 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 7H), 1,68 (d, $J = 7,60$ Гц, 2H) ppm.
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

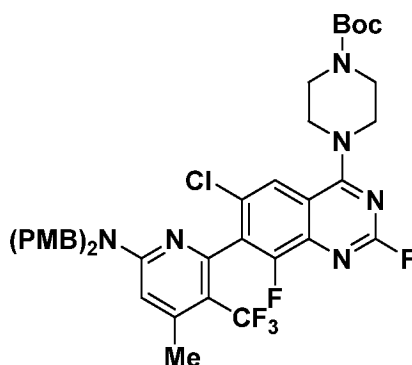
Пример 5

6-(2-{{(2*S*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)тиридин-2-амин



5

Получение Промежуточных соединений 5А (изомер 1) и 5В (изомер 2): трет-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)тиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1- карбоксилат

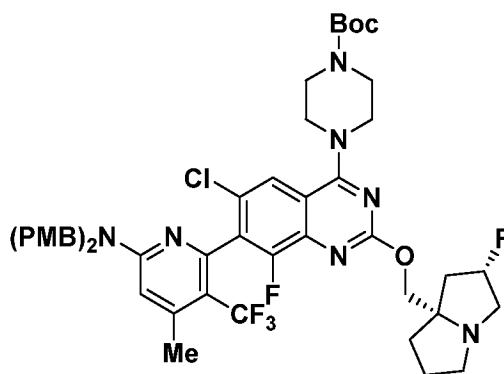


5А (Изомер 1)

5В (Изомер 2)

[0232] К перемешанному раствору *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-иод-4-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (21 г, 24,50 ммоль) в безводном DMA (210 мл) в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли иодид меди (I) (21 г, 24,50 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин, затем добавляли метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (21 г, 24,50 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 30% этилацетата в петролейном эфире, 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 (15,1 г, 16,44 ммоль, 67% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Атропоизомеры разделяли, применяя SFC (колонка: Chiralpak IH (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза - 25% изопропанол), где Пик-1 (Промежуточное соединение 5A) элюировали при времени удерживания = 6,00 минут (0,73 г, 0,98 ммоль, 37% выход); ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 825,2 $[M+H]^+$, и Пик-2 (Промежуточное соединение 5B) при времени удерживания = 9,262 минут (0,77 г, 0,97 ммоль, 38%); ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 825,2 $[M+H]^+$.

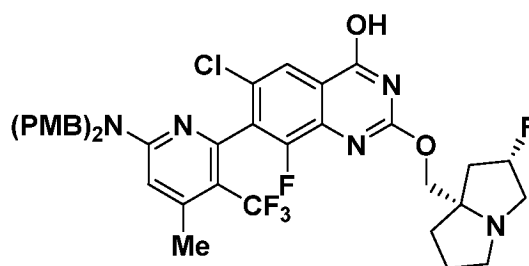
Получение Промежуточного соединения 5C: трет-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2S,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



5C

[0233] К перемешанному раствору ((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола (100 мг, 0,626 ммоль) в THF (5 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 25,02 мг, 0,626 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Промежуточное соединение 5B (250 мг, 0,313 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям к полученной выше реакционной смеси при 0°C с последующим перемешиванием при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом и затем высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества. Продукт *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (398 мг, 0,246 ммоль, 79% выход) применяли в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 938,3 [M+H]⁺.

*Получение Промежуточного соединения 5D: 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ол*

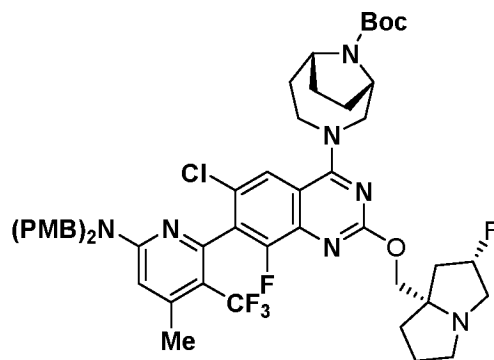


5D

[0234] К перемешанному раствору *трет*-бутил 4-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (398 мг, 0,424 ммоль) в EtOH (5 мл) и THF (1 мл) добавляли NaOH (1 М водный раствор, 1696 мг, 4,98 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 48 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-

(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ола (150 мг, 0,175 ммоль, 41% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 770,2 [M+H]⁺.

*Получение Промежуточного соединения 5E: трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат*

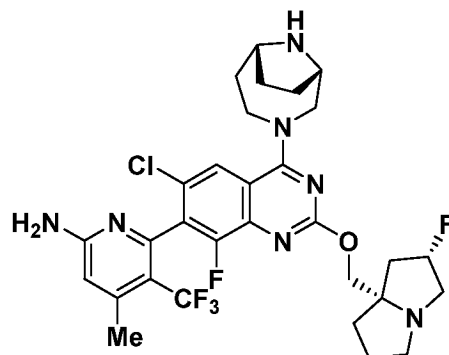


5E

[0235] К перемешанному раствору 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ола (30 мг, 0,039 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли TEA (8,14 мкл, 0,058 ммоль) и ВОР (25,8 мг, 0,058 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин к реакционной смеси добавляли трет-бутил (1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (11,02 мг, 0,049 ммоль), и смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 45% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (28 мг, 0,027 ммоль, 69% выход). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 979,5 [M+H]⁺.

Пример 5

6-(2-{{[(2*S*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-
 диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
 (трифторметил)пиридин-2-амин

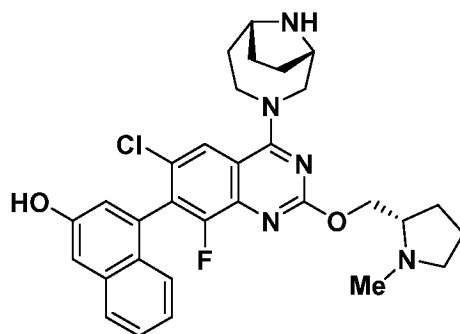


5

[0236] К перемешанному раствору *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (28 мг, 0,029 ммоль) в TFA (1 мл) добавляли триэтилсилан (0,457 мкл, 2,86 мкмоль) и воду (0,05 мл, 2,78 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Sfar KP-Amino), элюируя 50-100% этилацетата в петролейном эфире, с получением 6-(4-((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*S*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (11,4 мг, 0,018 ммоль, 62% выход). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 638,08 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97 (d, *J* = 1,60 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,37 (d, *J* = 52,80 Гц, 1H), 4,41-4,89 (m, 3H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 4H), 3,49-3,50 (m, 2H), 2,88-3,28 (m, 3H), 2,50-2,16 (m, 1H), 0,47 (s, 3H), 2,19-2,47 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 4H), 1,91-2,02 (m, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H) ppm.

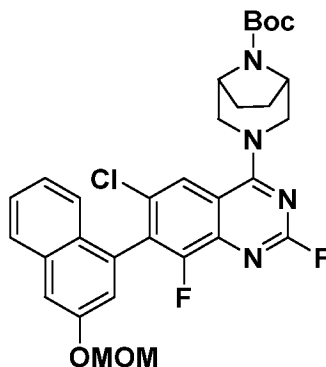
Пример 6

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



6

Получение Промежуточного соединения 6А (Изомер 1) и 6В (Изомер 2): *tert*-бутил-3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



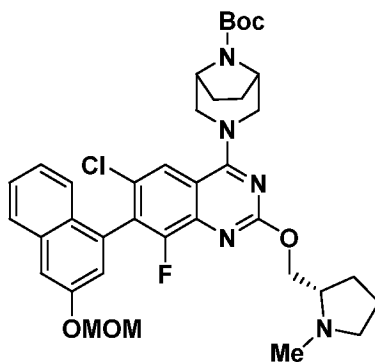
6А (Изомер 1)

6В (Изомер 2)

[0237] К дегазированному раствору *tert*-бутил (1*R*,5*S*)-3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 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 (1,28 г, 4,08 ммоль), Cs₂CO₃ (1,3 г, 4,08 ммоль), Pd₂(dba)₃ (93 мг, 0,102 ммоль) и пентафенил(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен (0,073 г, 0,102 ммоль, QPhos, Cas No: 312959-24-3). Смесь снова дегазировали и нагревали в вials под давлением при 70°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 30% этилацетата в петролейном эфире, с получением *tert*-бутил-3-(6-хлор-2,8-дифтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,8-дизабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (1,0 г, 1,591 ммоль, 78%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 597,2 [M+H]⁺. Очищенное соединение подвергали SFC для разделения атропоизомеров (колонок: Chiralpak ADH (250 мм x 4,6 x 5 мкм), подвижная фаза - 30% изопропанол), где Пик-1

(Промежуточное соединение 6А) элюировали при времени удерживания = 2,72 минут (230 мг, 46%); ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 597,2 $[M+H]^+$, и Пик-2 (Промежуточное соединение 6В) при времени удерживания = 5,47 минут (205 мг, 41%); ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 597,2 $[M+H]^+$.

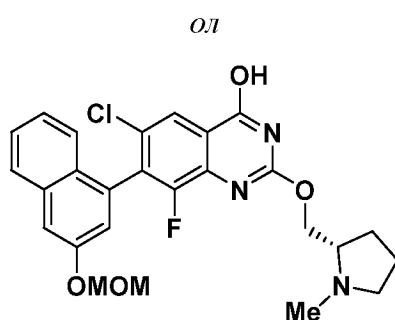
Получение Промежуточного соединения 6С: трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



6С

[0238] К перемешанному раствору (S)-(1-метилпирролидин-2-ил)метанола (38,6 мг, 0,335 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 12,06 мг, 0,301 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, и затем добавляли Промежуточное соединение 6А (100 мг, 0,167 ммоль) в THF (1 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой и раствором рассола, и затем высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Grace REVELERIS®, 50 г, сухая набивка, Alumina-neutral), применяя 50-100% этилацетата в петролейном эфире. Целевые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением *tert*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (90 мг, 0,118 ммоль, 71% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 691,8 $[M+H]^+$.

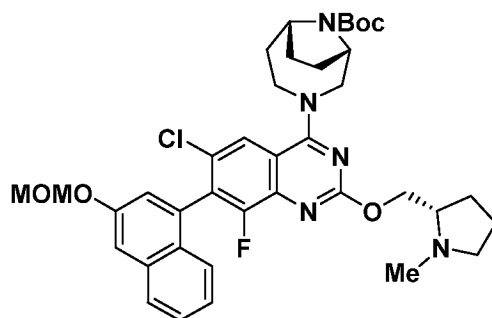
Получение Промежуточного соединения 6D: 6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ол



6D

[0239] К перемешанному раствору *трет*-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазацикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (120 мг, 0,173 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли NaOH (1 М водный раствор, 199 мг, 0,498 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением 6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ола (35 мг, 0,069 ммоль, 40% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 500,1 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 6E: *трет*-бутил (1S,6R)-3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-дизазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



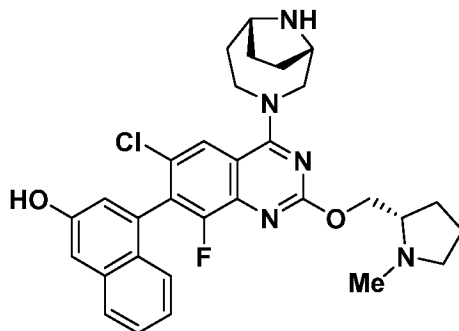
6E

[0240] К перемешанному раствору 6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((S)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ола (35 мг, 0,070 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли TEA (0,015 мл, 0,105 ммоль) и BOP (46,6 мг, 0,105 ммоль).

После перемешивания в течение 5 мин добавляли *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (19,88 мг, 0,088 ммоль) с последующим нагреванием реакционной смеси при 40°C в течение 24 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 40% этилацетата в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (30 мг, 0,039 ммоль, 56% выход). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 707,2 [M+H]⁺.

Пример 6

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



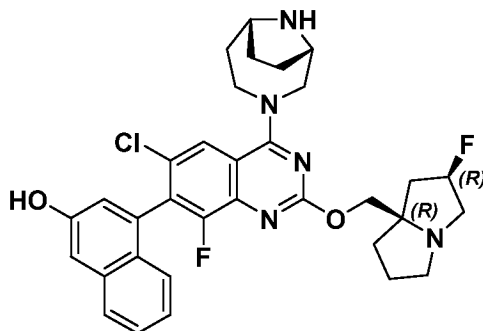
6

[0241] К перемешанному раствору *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(6-хлор-8-фтор-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (30 мг, 0,042 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли раствор HCl (4,0 М в диоксане, 0,159 мл, 0,637 ммоль) при температуре льда. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонокка: Xselect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ ацетата аммония в воде, фаза В: ацетонитрил] с получением 4-(4-((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (4 мг, 6,67 мкмоль, 16% выход). ЖХ-МС (ИЭР)

m/z : 707,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,11 (d, $J = 1,60$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 8,40$ Гц, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 4,52-4,67 (m, 3H), 3,93-4,00 (m, 5H), 3,33-3,34 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 2,18-2,28 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H) ppm.

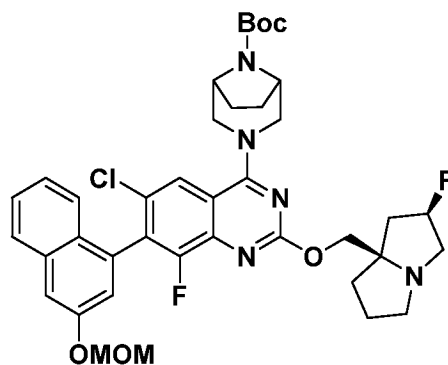
Пример 7

4-(2-{{(2R,7aR)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



7

Получение Промежуточного соединения 7А: трет-бутил-3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-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-карбоксилат

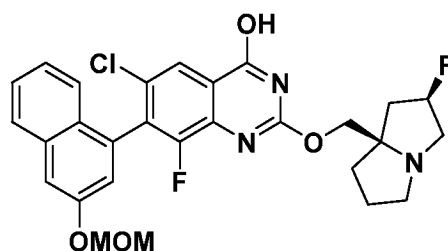


7A

[0242] К перемешанному раствору ((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанола (53,3 мг, 0,335 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 12,06 мг, 0,301 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли Промежуточное соединение 6А (100 мг, 0,167 ммоль) в THF (1 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (2 x 20 мл).

Объединенные органические слои промывали водой и раствором рассола и затем высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (Grace REVELERIS[®], 50 г, сухая набивка, Alumina-neutral), применяя 50-100% этилацетата в петролейном эфире. Целевые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением трет-бутил-3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-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 (120 мг, 0,150 ммоль, 90% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 735,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 7B: 6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ол

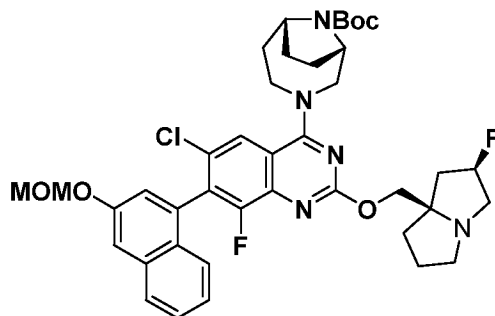


7B

[0243] К перемешанному раствору трет-бутил 3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-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 (230 мг, 0,312 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли NaOH (1 М водный раствор, 1249 мг, 3,12 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 70°C в течение 48 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением 6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ола (35 мг, 0,061 ммоль, 19% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 542,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 7C: для синтеза трет-бутил (1S,6R)-3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-

(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата

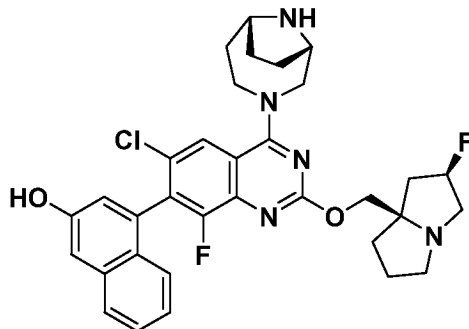


7C

[0244] К перемешанному раствору 6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ола (35 мг, 0,065 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли ТЕА (0,014 мл, 0,097 ммоль) и ВОР (42,8 мг, 0,097 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли трет-бутил (1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (18,27 мг, 0,081 ммоль), и реакцию нагревали при 40°C в течение 24 ч. Реакцию останавливали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Органический слой промывали рассолом (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил (1S,6R)-3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2R,7aR)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (38 мг, 0,048 ммоль, 75% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 751,2 [M+H]⁺.

Пример 7

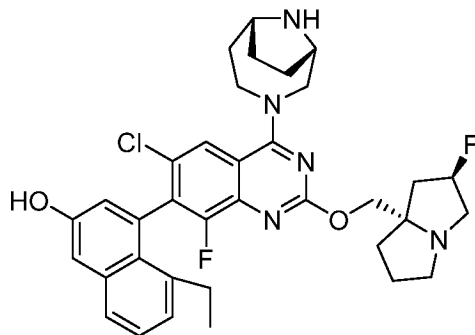
4-(2-{{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



[0245] К перемешанному раствору трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aR*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)-7-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (30 мг, 0,042 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 0,159 мл, 0,637 ммоль) при температуре льда. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: XSelect C18 (150 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония в воде, фаза В: ацетонитрил] с получением 4-(4-((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aR*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-7-ил)нафталин-2-ола (7 мг, 0,01 мкмоль, 35% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 562,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 8,11 (d, *J* = 1,60 Гц, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,40 Гц, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 4,52-4,67 (m, 3H), 3,93-4,00 (m, 5H), 3,33-3,34 (m, 1H), 2,83 (s, 4H), 2,18-2,28 (m, 4H), 2,00-2,04 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H) ppm.

Примеры 8-1 и 8-2

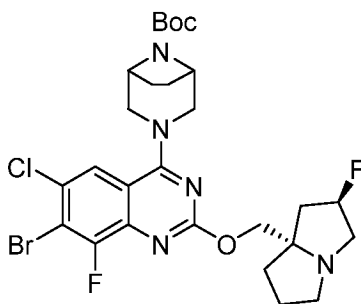
4-(2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)-6-хлор-4-((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол



8-1 (Изомер 1)

8-2 (Изомер 2)

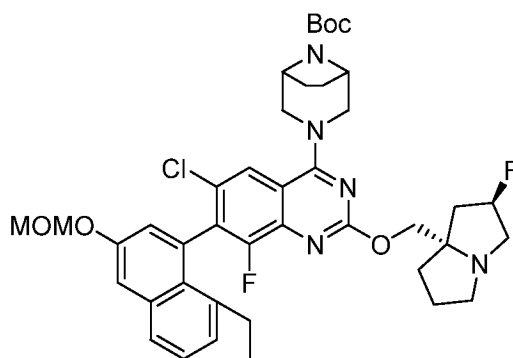
*Получение Промежуточного соединения 8А: трет-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат*



8A

[0246] К перемешанному раствору ((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола (195 мг, 1,225 ммоль) в THF (8 мл) при 0°C добавляли NaH (61,3 мг, 1,531 ммоль), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Затем добавляли раствор *трет*-бутил-3-(7-бром-6-хлор-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (500 мг, 1,021 ммоль) в THF (2 мл), и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, и затем высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя прибор CombiFlash (колонка RediSep[®], 40 г, от 70 до 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, 62,3% выход). МС (ИЭР) *m/z*: 628,2 [M+H]⁺.

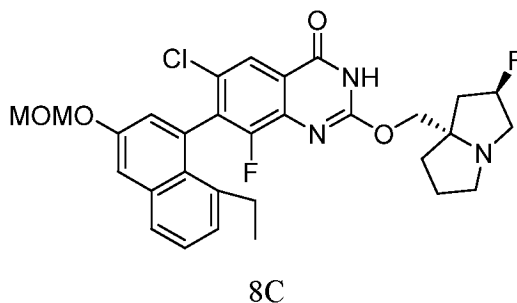
*Получение Промежуточного соединения 8B: трет-бутил 3-(2-(((2*R*,7*aS*)-2-фторгексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)-6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат*



8B

[0247] К перемешанному раствору *трет*-бутил-3-(7-бром-6-хлор-8-фтор-2-(((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (700 мг, 1,113 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре добавляли 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (457 мг, 1,336 ммоль) и трифосфат калия (1,5 М водный раствор) (1,484 мл, 2,226 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и затем добавляли Pd(Ph₃P)₄ (129 мг, 0,111 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом в течение 3 минут и нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя прибор CombiFlash (колонка RediSep[®], 24 г; петролейный эфир-этилацетат в качестве элюента). Целевой продукт элюировали 60-70% этилацетата в петролейном эфире. Очищенные фракции объединяли и выпаривали досуха под пониженным давлением с получением *трет*-бутил 3-(2-{{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил}метокси}-6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (350 мг, 0,458 ммоль, 41,1% выход) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z*: 764,3 [M+H]⁺.

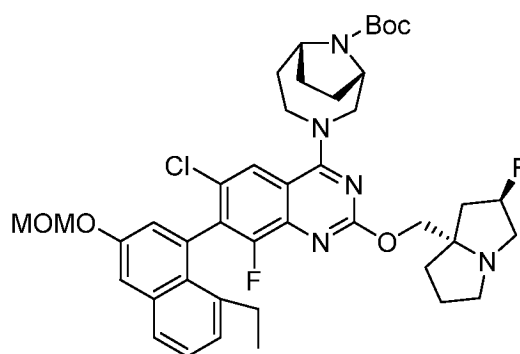
Получение Промежуточного соединения 8C: 2-{{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-он



[0248] Суспензию *трет*-бутил 3-(2-{{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил}метокси}-6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фторхиназолин-4-ил)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилата (200 мг, 0,262 ммоль) в EtOH (2 мл) обрабатывали NaOH (1 М водный раствор) (2,62 мл, 2,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли этилацетатом и промывали рассолом,

высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 2- $\{[(2R,7aS)-2\text{-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}]метокси\}$ -6-хлор-7-[8-этил-3-метоксиметокси]нафталин-1-ил]-8-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-он (160 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z : 570,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 8D: трет-бутил (1S,6R)-3-(2- $\{[(2R,7aS)-2\text{-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}]метокси\}$ -6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат

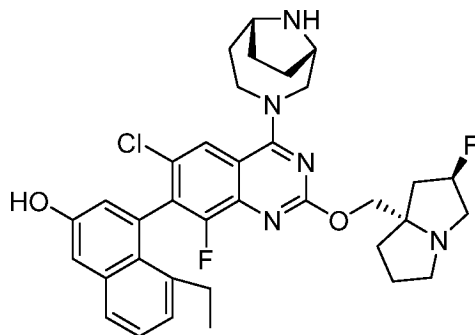


8D

[0249] Раствор 2- $\{[(2R,7aS)-2\text{-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}]метокси\}$ -6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фтор-3,4-дигидрохиназолин-4-она (160 мг, 0,281 ммоль), *трет*-бутил (1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (76 мг, 0,337 ммоль) и ВОР (186 мг, 0,421 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) обрабатывали ТЕА (0,078 мл, 0,561 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя прибор CombiFlash с 0-10% MeOH/DCM (с 0,5% ТЕА), с получением целевого соединения *трет*-бутил (1S,6R)-3-(2- $\{[(2R,7aS)-2\text{-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}]метокси\}$ -6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (80 мг, 0,103 ммоль, 36,6% выход). МС (ИЭР) m/z : 778,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примеры 8-1 и 8-2

4-(2- $\{[(2R,7aS)-2\text{-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}]метокси\}$ -6-хлор-4- $[(1S,6R)-3,9\text{-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил}]$ -8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол



8-1 (Изомер 1)

8-2 (Изомер 2)

[0250] К раствору *трет*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(2-{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-6-хлор-7-[8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил]-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (80 мг, 0,103 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли HCl (4 М в 1,4-диоксане) (2 мл, 65,8 ммоль) по каплям при 0°C, и реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением, совместно дистиллировали с толуолом (дважды), нейтрализовали DIPEA и повторно концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующим хиральным разделением, применяя хиральную ВЭЖХ, с получением атропоизомеров 1 и 2: 4-(2-{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил]-5-этилнафталин-2-ол.

[0251] Условия препаративной ВЭЖХ: колонка: YMC-EXRS (250 x 21,2 мм), 5 мкм; подвижная фаза А = 10 mM бикарбоната аммония в воде, pH 9,5, подвижная фаза В = ацетонитрил:MeOH (1:1), скорость потока: 20 мл/мин; время удерживания = 12,6 мин.

[0252] Препаративные хиральные условия: колонка: CELLULOSE-C5 (250 x 21 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% DEA в MeOH; скорость потока: 20 мл/мин; время удерживания Пик 1 = 5,3 минут, время удерживания Пик 2 = 6,3 минут.

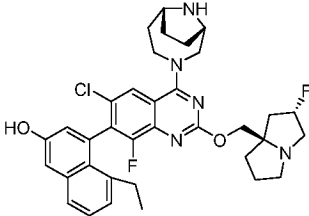
[0253] Пример 8-1: МС (ИЭР) m/z : 634,3, $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 11,0 (bs, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,86 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,39-5,17 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,95-3,79 (m, 3H), 3,72-3,64 (m, 3H), 3,12-3,06 (m, 4H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,16-2,10 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 3H), 1,56-1,30 (m, 3H), 0,87 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

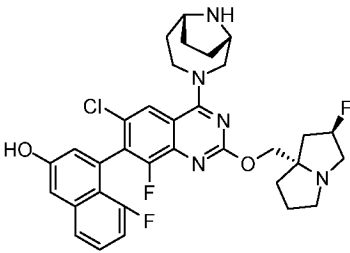
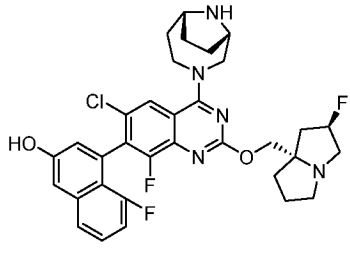
[0254] Пример 8-2: МС (ИЭР) m/z : 634,3, $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7,97 (s, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 6,87 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,38 - 5,18 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,99 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,93-3,82 (m, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 3H), 3,11-3,05 (m, 4H), 3,09-2,99 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,36 -2,30 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 3H), 1,47-1,26 (m, 3H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

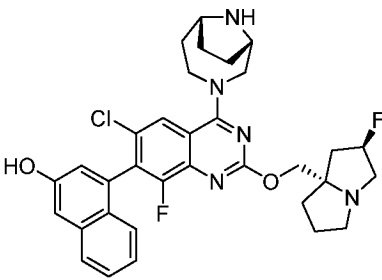
Примеры в Таблице 4 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 8, из соответствующих исходных материалов.

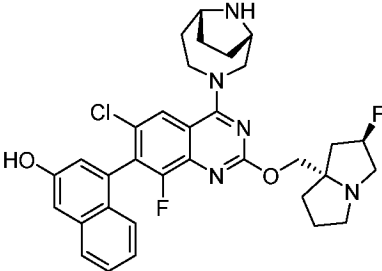
Таблица 4

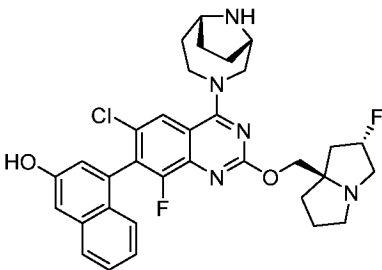
Номер Примера	Структура	Наименование	MS m/z : $[M+H]^+$	1H ЯМР
8-3 (Изомер 1)		4-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол	634,4	(400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 3$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 3$ Гц, 1H), 5,25 (d, $J = 42$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 4,03 (ABq, $J = 6$ Гц, $J = 18$ Гц, 2H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 3H), 2,85 -

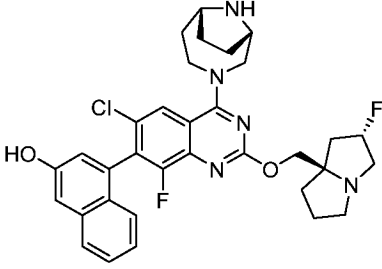
				2,75 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 4H), 1,91 - 1,70 (m, 6H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 6$ Гц, 3H)
8-4 (Изомер 2)		4-(2-([(2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси)-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол	634,4	(400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 6$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 3$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 3$ Гц, 1H), 5,25 (d, $J = 42$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J = 9$ Гц, 1H), 4,03 (ABq, $J = 6$ Гц, $J = 18$ Гц, 2H), 3,92 - 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 3,12 - 2,95 (m, 3H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,14 - 1,92 (m, 4H), 1,91 -

				1,69 (m, 6H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 6$ Гц, 3H)
8-5 (Изомер 1)		4-(2-{[(2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси}-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол	624,4	(400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (brs, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 3H), 5,25 (d, $J = 40$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J = 12$ Гц, 1H), 4,03 (ABq, $J = 6$ Гц, $J = 18$ Гц, 2H), 4,01-3,91(m, 1H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 3H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,93 - 2,77 (m, 2H), 2,28 - 1,88 (m, 6H), 1,87 - 1,65 (m, 6H)
8-6 (Изомер 2)		4-(2-{[(2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси}-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол	624,4	(400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 10,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 6$ Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H),

			7,33 (brs, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 3H), 5,25 (d, $J = 40$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J = 12$ Гц, 1H), 4,03 (ABq, $J = 6$ Гц, $J = 18$ Гц, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 4H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 3H), 3,01 - 2,95 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,15 - 1,92 (m, 6H), 1,91 - 1,69 (m, 6H)
8-7 (Изомер 1)		4-(2-([(2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-фтор-гексагидро-1 <i>H</i> -пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси)-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол	606,5 (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 9,97 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,24 (d, $J = 40$ Гц, 1H), 4,40 (br d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 1H), 3,98 - 3,95 (m, 1H),

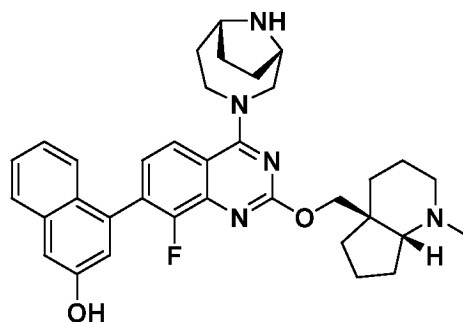
				<p>3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,25 - 2,98 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 4H), 1,95 - 1,73 (m, 7H), 1,49 - 1,47 (m, 2H)</p>
<p>8-8 (Изомер 2)</p>		<p>4-(2-([(2<i>R</i>,7<i>aS</i>)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7<i>a</i>-ил]метокси)-6-хлор-4-[(1<i>S</i>,6<i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол</p>	<p>606,5</p>	<p>(400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,99 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,05 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 40 Гц, 1H), 4,43 (br d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 2H),</p>

				2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 4H), 1,95 - 1,73 (m, 7H), 1,63 - 1,39 (m, 2H)
8-9 (Изомер 1)		4-(2-([(2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-фтор-гексагидро-1 <i>H</i> -пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси)-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол	606,2	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 5,38 - 5,07 (m, 1H), 4,42 (br d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,36 (m, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 4H), 1,94 - 1,68 (m, 7H), 1,58 - 1,37 (m, 2H)

8-10 (Изомер 2)		4-(2-{[(2 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-2-фторгексагидро-1 <i>H</i> -пирролизин-7 <i>a</i> -ил]метокси}-6-хлор-4-[(1 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол	606,2 (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (br d, J = 4,0 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,37 - 5,09 (m, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 2H), 3,89 (br d, J = 4,3 Гц, 2H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 4H), 1,94 - 1,71 (m, 7H), 1,49 (br d, J = 7,5 Гц, 2H)
--------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

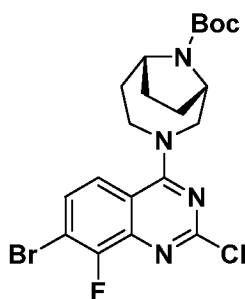
Пример 9-1

4-(2-{[(4*aS*,7*aR*)-1-метил-октагидро-1*H*-циклопента[*b*]тиридин-4*a*-ил]метокси}-4-[(1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



9-1

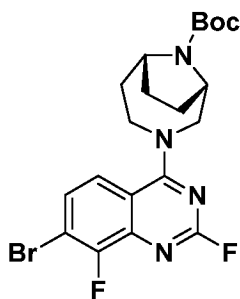
Получение Промежуточного соединения 9А: трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



9A

[0255] К раствору 7-бром-2,4-дихлор-8-фторхиназолина (250 мг, 0,845 ммоль) и DIEA (148 мкл, 0,845 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли трет-бутил (1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (191 мг, 0,845 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали. Смесь разбавляли EtOAc (35 мл) и промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 35 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель/гексан-EtOAc, градиент от 100:0 до 60:40) с получением трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (362 мг, 0,708 ммоль, 84% выход) в виде белой пены. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 486 [M+H]⁺ ЖХ, время удерживания: 1,14 мин (Waters Acquity UPLC VEN 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 за 1 минуту, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)).

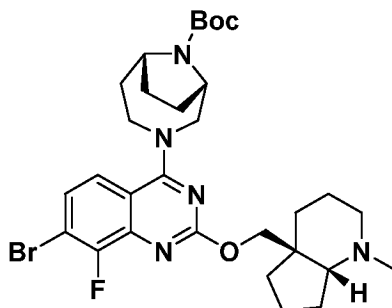
Получение Промежуточного соединения 9В: трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



9B

[0256] Смесь трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (362 мг, 0,745 ммоль) и фторида калия (87 мг, 1,490 ммоль) в DMSO (5,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Смесь затем разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 25 мл). Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали флэш-хроматографии ISCO (силикагель/гексан-EtOAc градиент от 100:0 до 40:60) с получением трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (270 мг, 0,547 ммоль, 73,3% выход) в виде белой пены. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 470 [M+H]⁺ ЖХ, время удерживания: 1,09 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 за 1 минуту, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)).

Получение Промежуточного соединения 9C: трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



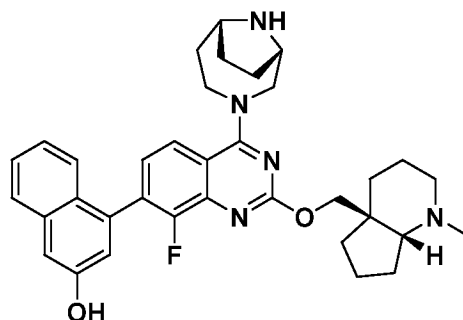
9C

[0257] К раствору ((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метанола (72,9 мг, 0,430 ммоль) и трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2,8-дифторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (202 мг, 0,430 ммоль) в THF (30 мл) при

0°C в атмосфере азота добавляли раствор бис(триметилсилил)амида лития в THF (646 мкл, 0,646 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии (ISCO, колонка C18 100 г, скорость потока = 60 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 20 мин, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Очищенные фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 619 [M+H]⁺. Время удерживания: 0,88 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 за 1 минуту, затем 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)).

Пример 9-1

4-(2-{{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}}-4-[[1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол



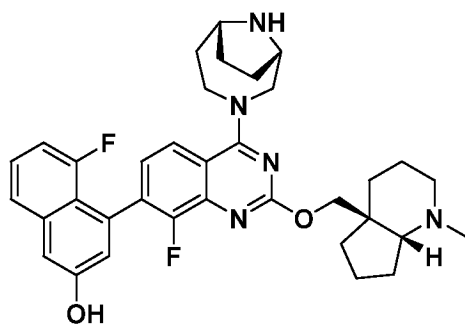
9-1

[0258] Смесь трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-8-фтор-2-(((4aS,7aR)-1-метилоктагидро-4aH-циклопента[b]пиридин-4a-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (20 мг, 0,032 ммоль), 2-(3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (10,67 мг, 0,034 ммоль), [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (1,054 мг, 1,617 мкмоль) и 2,0 М фосфата калия трехосновного (48,5 мкл, 0,097 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере азота перемешивали при 50°C в течение 18 часов. К смеси затем добавляли EtOAc (5 мл), и слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества. Раствор полученного выше неочищенного вещества в DCM (0,6 мл), TES (1 капля) и TFA (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в

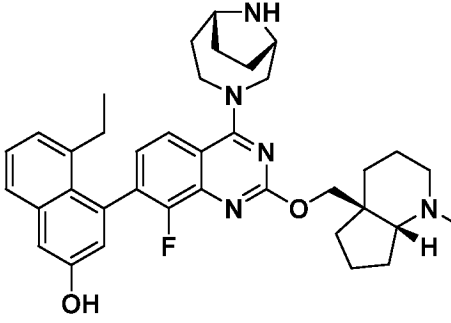
течение 30 мин. Смесь затем концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna, 5 мкм, 30 x 250 мм, скорость потока = 30 мл/мин, градиент = от 20% А до 100% В за 12 мин, А = H₂O/ACN/TFA (90:10:0,1), В = H₂O/ACN/TFA (10:90:0,1)). Объединенные очищенные фракции загружали в полимерный картридж Oasis MCX со смешанной катион-обменной функциональностью (150 мг), картридж промывали метанолом (30 мл), и продукт элюировали 0,1 н. аммиаком в метаноле (5,0 мл). Аммиачный элюент концентрировали. Очищенный продукт затем лиофилизировали из ACN/H₂O (1:1, 5 мл) с получением целевого соединения (9,15 мг, 0,015 ммоль, 47,2% выход) в виде белого порошка. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 582 [M+H]⁺ЖХ, время удерживания: 0,69 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 0,5-минутное удерживание при 98% В; скорость потока: 0,8 мл/мин; детектирование: МС и УФ (220 нм)). ¹Н ЯМР (499 МГц, метанол-d₄) δ 7,99 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,12 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 4,50 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 2H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 1H), 2,90 (br t, J=5,7 Гц, 1H), 2,69 (ddd, J=11,6, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 4H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,90 - 1,69 (m, 10H), 1,67 (br s, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H).

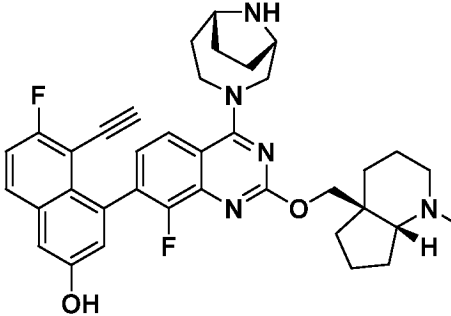
[0259] Примеры в Таблице 5 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 9-1, из соответствующих исходных материалов.

Таблица 5

Номер Примера	Структура	Наименование	MS m/z: [M+H] ⁺	¹ Н ЯМР
9-2		4-(2-{{[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол	600	¹ Н ЯМР (499 МГц, MeOD) δ 7,93 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,37 (td, J=8,0, 4,9 Гц, 1H),

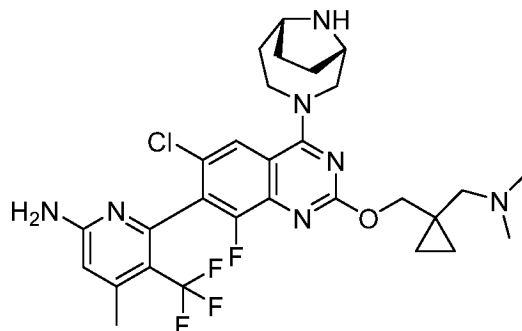
				7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 4,48 (dd, J=10,7, 1,0 Гц, 1H), 4,31 (dd, J=10,6, 4,3 Гц, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,35 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 8H), 1,65 - 1,55 (m, 1H)
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9-3		<p>4-(2-{{[(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол</p>	610	¹ H ЯМР (499 МГц, метанол-d ₄) δ 7,97 - 7,85 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,09 (m, 3H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 4,77 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,14 - 3,92 (m, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,54 (m, 1H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 3H), 2,35 - 2,31 (m, 3H), 2,25 - 1,92 (m, 6H), 1,90 - 1,54 (m, 10H), 0,94 - 0,84 (m, 3H)
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9-4		<p>4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол</p>	624	<p>¹H ЯМР (499 МГц, метанол-d₄) δ 7,97 - 7,79 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 4,78 - 4,26 (m, 3H), 4,17 - 3,75 (m, 5H), 3,05 - 2,87 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 3H), 2,29 - 1,54 (m, 16H)</p>
-----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пример 10-1

6-{{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-{{1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси}-8-фторхиназолин-7-ил}}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



Получение Промежуточного соединения 10А:

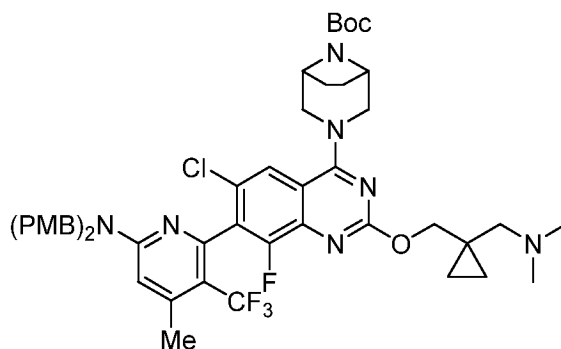
{1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанол



10А

[0260] К раствору метил 1-(диметилкарбамоил)циклопропан-1-карбоксилата (8 г, 46,7 ммоль) в THF (150 мл) медленно добавляли LiAlH_4 (2,4 М раствор в THF) (38,9 мл, 93 ммоль) при 0°C , и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию охлаждали и останавливали водой (20 мл), 10% раствором NaOH (40 мл) и водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением {1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанола (3,7 г, 28,6 ммоль, 61,3% выход) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 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 10В: трет-бутил 3-[7-(6-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)тиридин-2-ил)-6-хлор-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-4-ил]-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат

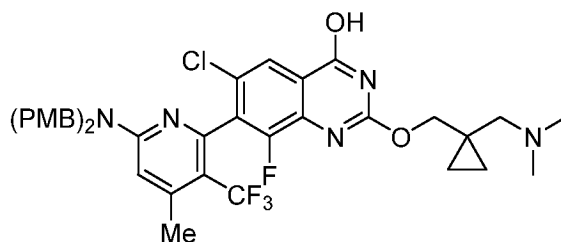


10В

[0261] К раствору {1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метанола в THF (2 мл) при 0°C добавляли NaH (29,1 мг, 0,727 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 минут при такой же температуре. Затем добавляли Промежуточное соединение 3К, и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь затем останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя CombiFlash (колонокка 40 г, RediSep®, от 50 до 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, 73,6% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z : 934,3 (M+H)⁺.

Получение Промежуточного соединения 10C: 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-ол

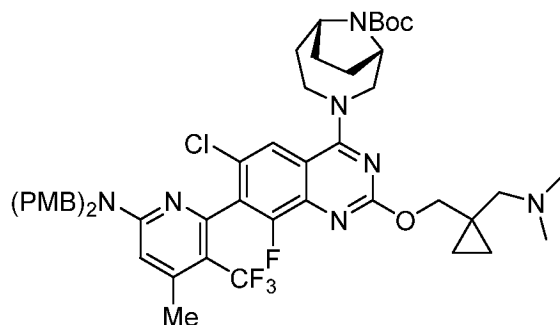


10C

[0262] К раствору 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 (150 мг, 0,161 ммоль) в этаноле (2 мл) и THF (2 мл) добавляли NaOH (1 М, водный раствор) (1,605 мл, 1,605 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, и неочищенный остаток растворяли в этилацетате, промывали рассолом и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка 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-ол (70 мг, 0,095 ммоль, 58,9% выход). МС (ИЭР) m/z : 740,2 (M+H)⁺.

Получение Промежуточного соединения 10D: трет-бутил (1S,6R)-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}-3,9-
диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат*

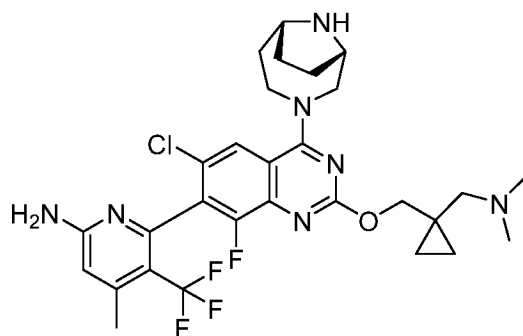


10D

[0263] К раствору 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-ола (70 мг, 0,095 ммоль), трет-бутил (1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (25,7 мг, 0,113 ммоль) и BOP (62,7 мг, 0,142 ммоль) в ACN (3 мл) добавляли TEA (0,026 мл, 0,189 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (1S,6R)-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]-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (70 мг, 0,074 ммоль, 78% выход). МС (ИЭР) m/z: 948,2 (M+H)⁺.

Пример 10-1

6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



10-1

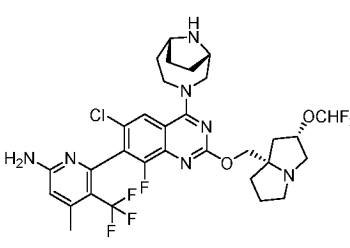
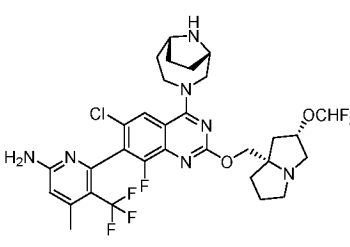
[0264] Перемешанный раствор TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль) и триэтилсилана (0,5 мл, 3,13 ммоль) добавляли к трет-бутил (1S,6R)-3-[7-(6-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил} метокси)-8-фторхиназолин-4-ил]-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилату (70 мг, 0,074 ммоль) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Затем реакцию концентрировали под пониженным давлением, совместно дистиллировали с толуолом (дважды), нейтрализовали DIPEA и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка/размеры: колонка: Waters XBridge C18 (150 мм x 19 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А = 10 mM ацетата аммония, подвижная фаза В = ацетонитрил; скорость потока: 20 мл/мин; время удерживания = 1,748 мин) с получением 6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил} метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (2,4 мг, 3,68 мкмоль, 4,98% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 608,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,36 - 5,01 (m, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 2H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,32 - 2,27 (m, 2H), 2,21 (m, 7H), 1,91 (m, 3H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 0,64 (m, 2H), 0,46 - 0,38 (m, 2H).

[0265] Примеры в Таблице 6 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 10-1, из соответствующих исходных материалов.

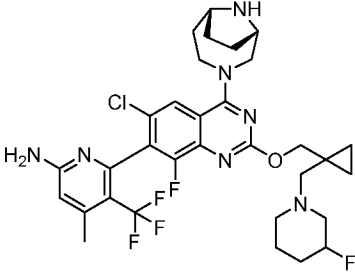
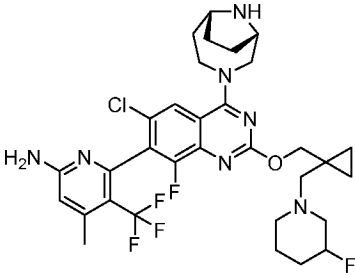
Таблица 6

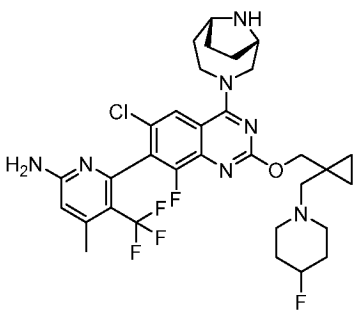
Номер Примера	Структура	Наименование	MS m/z : $[M+H]^+$	1H ЯМР
10-2		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-[[1-({3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил}метил)циклопропил]метокс]	676,3	1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 7,88 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 3H), 3,90 - 3,75 (m, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 5H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,40 - 2,34 (m, 4H),

		си}хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин		2,31 - 2,27 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 0,61 - 0,53 (m, 2H), 0,46 - 0,39 (m, 2H)
10-3		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-((1-[(3-фторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил)метокси)хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	666,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (s, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,30 - 4,98 (m, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 3H), 3,91 - 3,63 (m, 3H), 3,01 - 2,73 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 6H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,53 - 1,31 (m, 4H), 1,24 (s, 2H), 0,67 - 0,59 (m, 2H), 0,44 - 0,36 (m, 2H)
10-4		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-[(1-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]метил]циклопропил)метокси]хиназолин-7-ил}-4-метил-5-	652,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,87 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,28 - 5,02 (m, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,82 - 2,77 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,36 - 2,33 (m, 2H), 2,22 - 1,99 (m, 8H), 1,78 - 1,72 (m, 5H), 0,60

		(трифторметил) пиридин-2- амин		(br s, 2H), 0,42 (s, 2H)
10-5		6-(2-{{(2S,7aS)- 2- (дифторметокс и)-гексагидро- 1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-6- хлор-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4 ,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7-ил)-4-метил- 5- (трифторметил) пиридин-2- амин	686,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 6,66 (br t, J = 69,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,83 - 4,80 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 2H), 3,06 - 2,88 (m, 7H) 2,51 - 2,55 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 6H), 2,01 - 1,89 (m, 5H), 1,81 - 1,62 (m, 4H)
10-6		6-(2-{{(2S,7aS)- 2- (дифторметокс и)-гексагидро- 1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-6- хлор-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4 ,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7-ил)-4-метил- 5- (трифторметил)	686,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,85 - 6,83 (m, 2H), 6,66 (br t, J = 69,6 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,92 - 4,73 (m, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 2H), 3,09 - 2,81 (m, 7H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,20 - 1,88 (m, 6H), 2,03 - 1,90 (m, 5H), 1,88 - 1,60 (m, 4H)

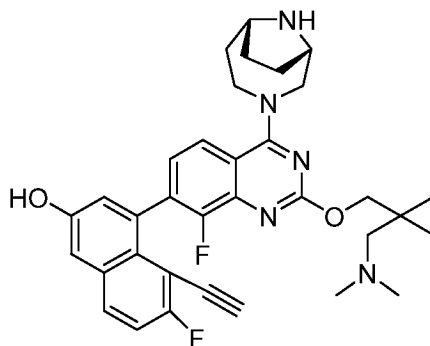
		пиридин-2-амин		
10-7		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-((1-[(морфолин-4-ил)метил]циклопропил)метокси)хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	650,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 6,84 (br s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,07 - 4,97 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 3,53 - 3,51 (m, 8H), 2,42 - 2,33 (m, 8H), 2,30 (br d, J = 3,0 Гц, 2H), 2,18 - 1,84 (m, 4H), 1,69 - 1,28 (m, 1H), 0,62 (br s, 2H), 0,40 (s, 2H)
10-8		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-((1-[(пиперидин-1-ил)метил]циклопропил)метокси)хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	648,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,89 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,30 - 4,99 (m, 1H), 4,39 (br d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,94 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,42 - 2,22 (m, 8H), 2,04 - 1,69 (m, 3H), 1,51 - 1,27 (m, 7H), 0,65 - 0,52 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H)

10-9		<p>6-{{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-дизабцикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-((1-[(3-фторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил}}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин</p>	666,2	Данные ЯМР отсутствуют
10-10		<p>6-{{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-дизабцикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-((1-[(3-фторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил}}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин</p>	666,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7,87 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 1H), 4,37 (br d, J = 12,5 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 3H), 3,49 (br d, J = 14,3 Гц, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,37 (br d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,56 - 1,30 (m, 4H), 0,67 -</p>

				0,59 (m, 2H), 0,45 - 0,35 (m, 2H)
10-11		6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-({1-[(4-фторпиперидин-1-ил)метил]циклопропил}метокси)хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	666,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,89 - 7,86 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,71 - 4,50 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,25 - 4,23 (m, 2H), 3,93 - 3,73 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 9H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 4H), 1,67 - 1,52 (m, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 0,66 - 0,59 (m, 2H), 0,42 - 0,36 (m, 2H)

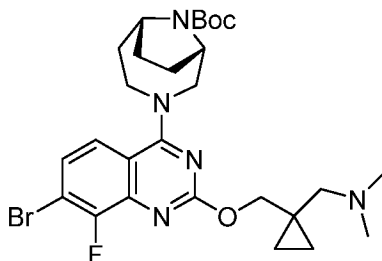
Пример 11-1

4-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол



11-1

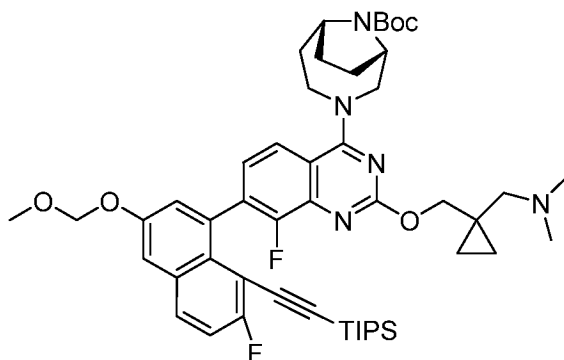
Получение Промежуточного соединения 11A: трет-бутил (1S,6R)-3-[7-бром-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-4-ил]-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



11A

[0266] К раствору (1-((диметиламино)метил)циклопропил)метанола (186 мг, 1,441 ммоль) в THF (2 мл) медленно добавляли NaH (57,6 мг, 1,441 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (350 мг, 0,720 ммоль), и смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем останавливали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества трет-бутил (1S,6R)-3-(7-бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (350 мг, 0,605 ммоль, 84% выход). МС (ИЭР) m/z: 580,1 (M⁺H⁺).

Получение Промежуточного соединения 11B: трет-бутил (1S,6R)-3-[2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фтор-7-[7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}нафталин-1-ил]хиназолин-4-ил]-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат

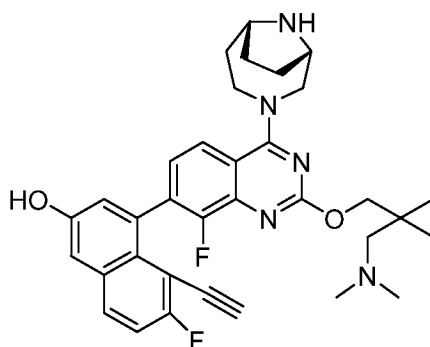


11B

[0267] К дегазированному раствору трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-бром-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (300 мг, 0,519 ммоль), ((2-фтор-6-(метоксиметокси)-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)нафталин-1-ил)этинил)триизопропилсилана (319 мг, 0,622 ммоль) и Na₂CO₃ (0,778 мл, 1,556 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (36,4 мг, 0,052 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фтор-7-(7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (130 мг, 0,147 ммоль, 28,4% выход). МС (ИЭР) *m/z*: 884,5 (M+1).

Пример 11-1

*4-{4-[(1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол*



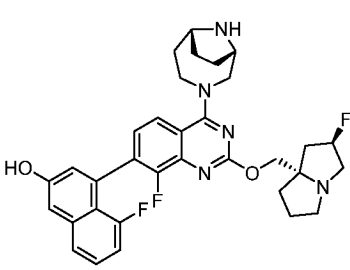
11-1

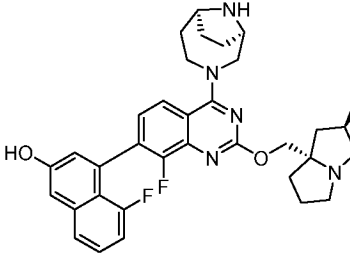
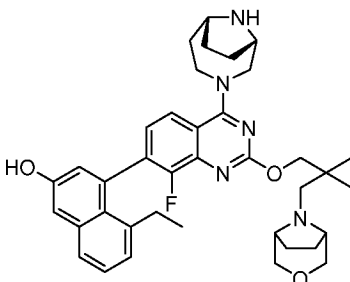
[0268] К раствору 4-(4-((1*S*,6*R*)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-6-фтор-5-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-2-ола (120 мг, 0,162 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли CsF (123 мг, 0,811 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 24 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

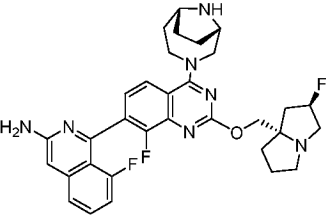
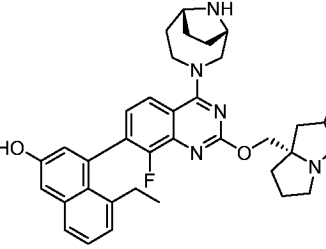
(условия: колонка - Waters XBridge C18 (19 x 150 мм, частицы 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-35% В за 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин) с последующей SFC с получением 4-(4-((1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил)-2-((1-((диметиламино)метил)циклопропил)метокси)-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ола (0,9 мг, 1,388 мкмоль, 0,856% выход). МС (ИЭР) m/z: 584,3 [M+H]⁺.

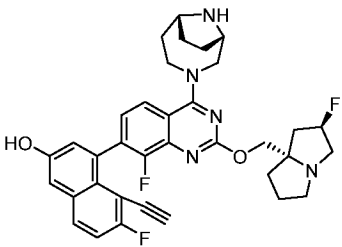
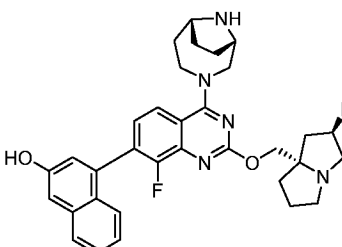
[0269] Примеры в Таблице 7 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 11-1, из Промежуточного соединения 9А и соответствующих исходных материалов.

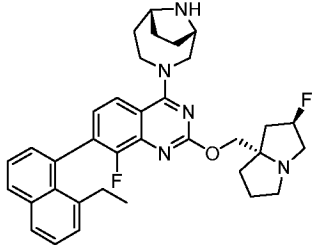
Таблица 7

Номер Примера	Структура	Наименование	ЖХ-МС (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
11-2		4-(2- {[(2R,7aS)-2- фтор- гексагидро-1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7-ил)-5- фторнафталин- 2-ол	590,5	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,15 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 5,36 - 5,18 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,17-1,92 (m, 6H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,58 - 1,38 (m, 2H)

11-3		<p>4-(2- {[(2R,7aS)-2- фтор- гексагидро-1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-4- [(1R,6S)-3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7-ил)-5- фторнафталин- 2-ол</p>	590,4	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,87 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 5,36 - 5,18 (m, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,09 - 4,05 (m, 1H), 4,03 - 3,98 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,68 - 3,64 (m, 2H), 3,10 - 3,06 (m, 3H), 3,00 (br s, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 2H), 2,14 - 1,97 (m, 6H), 1,84 - 1,71 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 2H)
11-3		<p>4-{4-[(1S,6R)- 3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8-фтор-2- {[1-({3-окса-8- азабицикло[3,2 ,1]октан-8- ил}метил)цикл опропил]меток си}хиназолин- 7-ил}-5- этилнафталин- 2-ол</p>	638,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,97 (br s, 1H), 7,87 (br d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (br d, J = 6,5 Гц, 1H), 6,90 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 4,60 - 4,23 (m, 3H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,54 - 3,37 (m, 5H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 2,38 - 2,30 (m, 4H), 2,09 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,73 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,55 - 1,36 (m, 1H), 1,30 - 1,12 (m, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 1H), 0,90 - 0,76 (m, 3H), 0,62 - 0,55 (m, 2H), 0,47 - 0,39 (m, 2H)

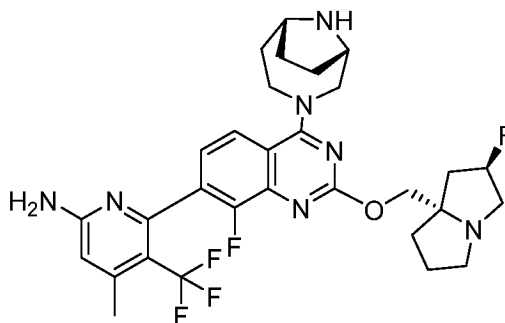
11-4		<p>1-(2- {[(2R,7aS)-2- фтор- гексагидро-1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7-ил)-8- фторизохиноли н-3-амин</p>	590,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 6,30 (s, 2H), 5,38 - 5,20 (m, 2H), 5,14 - 5,06 (m, 1H), 4,11 - 4,09 (m, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,12 - 2,95 (m, 7H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,18 - 1,93 (m, 6H), 1,87 - 1,56 (m, 4H)
11-5		<p>4-(2- {[(2R,7aS)-2- фтор- гексагидро-1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7- ил)-5- этилнафталин- 2-ол</p>	600,1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 1,1, 7,1 Гц, 1H), 6,90 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 5,39 - 5,14 (m, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 1,3, 10,3 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 2,6, 10,4 Гц, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,14 - 2,97 (m, 3H), 2,87 - 2,74 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 3H), 2,19 - 1,87 (m, 7H), 1,85 - 1,70 (m, 4H), 1,55 - 1,36 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,4 Гц, 3H)

11-6		<p>4-(2- {[(2R,7aS)-2- фтор- гексагидро-1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7-ил)-5- этинил-6- фторнафталин- 2-ол</p>	614,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7,93- 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 1H), 7,44 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,03 (m, 2H), 5,35 - 5,21 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 1H), 4,05 - 3,77 (m, 4H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 4H), 2,89 - 2,69 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,91 (m, 7H), 1,88 - 1,74 (m, 4H), 1,57 - 1,36 (m, 2H)</p>
11-7		<p>4-(2- {[(2R,7aS)-2- фтор- гексагидро-1H- пирролизин-7а- ил]метокси}-4- [(1S,6R)-3,9- диазабицикло[4,2,1]нонан-3- ил]-8- фторхиназолин -7- ил)нафталин-2- ол</p>	572,0	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9,88 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,43 (br d, J = 8,0 ГГц, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 5,35 - 5,18 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 3H), 3,05 - 2,94 (m, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,06 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,88 - 1,71 (m, 5H), 1,55 - 1,41 (m, 1H)</p>

11-8		<p>2-[[[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторхиназолин</p>	584,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,37 - 5,19 (m, 1H), 4,42 (d, J = 9 Гц, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 4H), 1,91 - 1,70 (m, 6H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), 0,83 (t, J = 6 Гц, 3H)
------	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

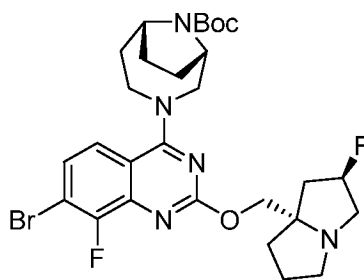
Пример 12-1

4-(2-[[[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил]-5-фторнафталин-2-ол



12-1

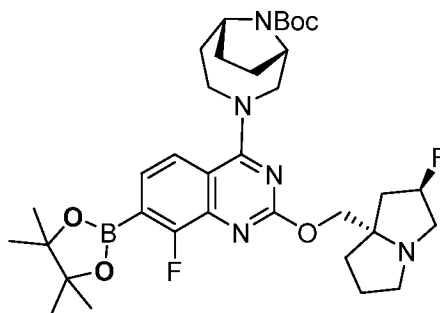
Получение Промежуточного соединения 12A-1: трет-бутил (1S,6R)-3-(2-[[[(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-7-бром-8-фторхиназолин-4-ил]-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



12A-1

[0270] К перемешанному раствору ((2*R*,7*aS*)-2-фтортетрагидро-1*H*-пирролизин-7*a*(5*H*)-ил)метанола (246 мг, 1,544 ммоль) в THF (20 мл) добавляли гидрид натрия (49,4 мг, 2,059 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение одного часа. К этой реакционной смеси добавляли трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(7-бром-2-хлор-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (500 мг, 1,029 ммоль), и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение 2 ч. Реакцию останавливали водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением *tert*-бутил (1*S*,6*R*)-3-(2-{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-7-бром-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР) *m/z*: 608,2 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 12A: трет-бутил (1S,6R)-3-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-8-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат

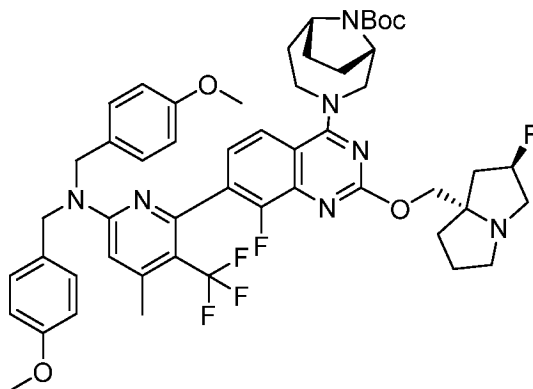


12A

[0271] К дегазированному раствору трет-бутил (1*S*,6*R*)-3-(2-{{(2*R*,7*aS*)-2-фтор-гексагидро-1*H*-пирролизин-7*a*-ил]метокси}-7-бром-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (120 мг, 0,197 ммоль), бис(пинаколато)дибора (75 мг, 0,296 ммоль), ацетата калия (38,7 мг, 0,394 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли PdCl₂(dppf) (14,43 мг, 0,020 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение

1,5 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита, и фильтрат переносили на следующую стадию без дополнительной обработки или очистки.

Получение Промежуточного соединения 12B: трет-бутил (1S,6R)-3-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-7-(6-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат

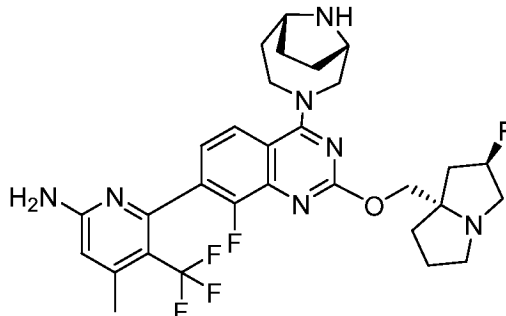


12B

[0272] К дегазированному раствору трет-бутил (1S,6R)-3-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-8-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (100 мг, 0,153 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) (неочищенный продукт), 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (CAS: 2411793-22-9) (83 мг, 0,183 ммоль) и водного 1,5 М раствора трифосфата калия (0,305 мл, 0,458 ммоль) добавляли PdCl₂(dppf) (11,16 мг, 0,015 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (колонка 24 г, RediSep®, элюируя градиентом 60-100% EtOAc в петролейном эфире). Фракции, содержащие целевой продукт, выпаривали с получением трет-бутил (1S,6R)-3-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-7-(6-{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (70 мг, 0,074 ммоль, 48,6% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 944,3 [M+H]⁺.

Пример 12-1

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-
 диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол

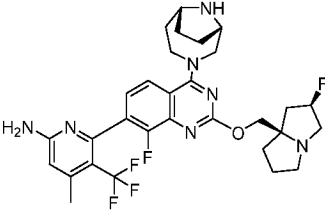
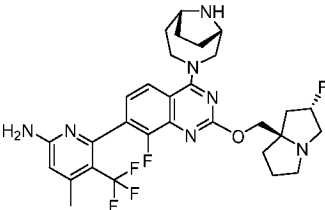
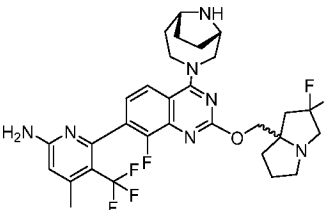


12-1

[0273] Перемешанный раствор TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль) и триэтилсилана (0,5 мл, 3,13 ммоль) добавляли к трет-бутил (1S,6R)-3-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-7-(6-{{бис[(4-метоксифенил)метил]амино}-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фторхиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилату (70 мг, 0,074 ммоль) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь нагревали при 40°C в течение 24 ч. Затем реакцию смесь концентрировали под пониженным давлением, совместно дистиллировали с толуолом (дважды), нейтрализовали DIPEA и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [условия ВЭЖХ: колонка/размеры: колонка: Kinetex EVO (250 мм x 21 мм ID, 5 мкм); подвижная фаза А = 10 mM бикарбоната аммония в воде, pH 9,5, подвижная фаза В = ацетонитрил:MeOH (1:1), скорость потока: 19 мл/мин; время удерживания = 11,72 мин] с получением 6-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (18 мг, 0,030 ммоль, 40,2% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 604,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,86 - 7,79 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 2H), 6,47 - 6,44 (m, 1H), 5,39 - 5,15 (m, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 1H), 2,37 - 2,35 (m, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 3H), 1,84-1,80 (s, 3H), 1,79 - 1,68 (m, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 2H).

[0274] Примеры в Таблице 8 получали в соответствии со способами, описанными для Примера 12-1, из соответствующих исходных материалов.

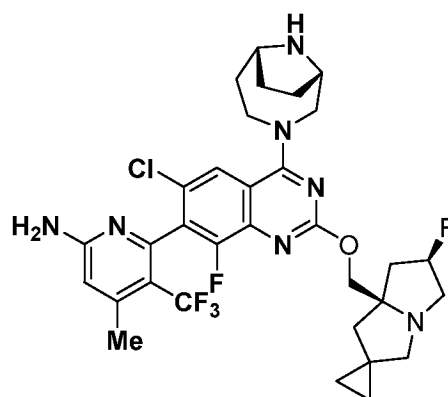
Таблица 8

Номер Примера	Структура	Наименование	ЖХ- МС (M+H) ⁺	¹ H ЯМР
12-2		6-(2-{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	603,8	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,46 - 5,27 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 8H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,50 - 13,9 (m, 1H)
12-3		6-(2-{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	604,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,88 (br d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,76 (br s, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,34-5,23 (m, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,19 - 3,92 (m, 2H), 3,30 - 3,10 (m, 8H), 2,92 - 2,68 (m, 3H), 2,36 (br s, 3H), 2,32 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 4H), 1,90 - 1,73 (m, 5H), 1,44 - 1,41 (m, 1H)
12-4		6-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-	622,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ppm: 7,93 - 7,77 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H),

		[(2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7-ил)метокси]-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин	3,92 - 3,77 (m, 2H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 1,80 (m, 8H), 1,78 - 1,71 (m, 4H), 1,69 - 1,56 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H)
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

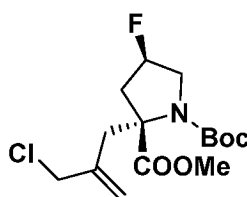
Пример 13-1

6-(2-[[[(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидростиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'а-ил]метокси]-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил]-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



13-1

Получение Промежуточного соединения 13А: 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилат

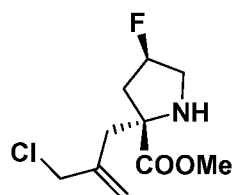


13А

[0275] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2S,4R)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (50 г, 202 ммоль) при -45°C в атмосфере азота добавляли LiHMDS (1 М раствор THF, 303 мл, 303 ммоль) по каплям в течение 30 мин, поддерживая температуру при -45°C . После перемешивания при этой температуре в течение 1 ч добавляли по каплям 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. Реакцию осторожно останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором рассола, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Grace, 350 г, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш), элюируя 10-30% этилацетата в петролейном эфире. Целевые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (64 г, 91 ммоль, 45% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 336,1 [M+H]⁺.

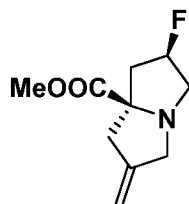
Получение Промежуточного соединения 13B: метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилат



13B

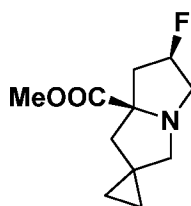
[0276] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (64 г, 191 ммоль) в безводном DCM (600 мл) добавляли раствор HCl (4,0 М в диоксане, 119 мл, 476 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч с последующим концентрированием под пониженным давлением с получением метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилата, HCl (50 г, 180 ммоль, 94% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 236,2 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 13C: метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



[0277] К перемешанному раствору метил (2R,4R)-2-(2-(хлорметил)аллил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилата (50 г, 212 ммоль) в безводном ацетонитриле (500 мл) добавляли ТЕА (44,4 мл, 318 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли водой (50 мл) и затем обрабатывали водным раствором бикарбоната (70 мл). Полученный в результате раствор экстрагировали DCM (2 x 300 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором рассола (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением метил (2R,7aR)-2-фтор-6-метилентетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (35 г, 176 ммоль, 83% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 200,1 [M+H]⁺.

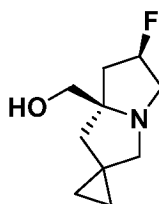
Получение Промежуточного соединения 13D: метил (6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-карбоксилат



13D

[0278] К перемешанному 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 добавляли диодметан (3,64 мл, 45,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавляли диэтилцинк (50,2 мл, 50,2 ммоль) (раствор 1 М в гексане). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч, затем останавливали насыщенным водным NH₄Cl (5 мл). Суспензию экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Alumina-neutral), применяя 40-50% этилацетата 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, 80% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z: 204,1 [M+H]⁺.

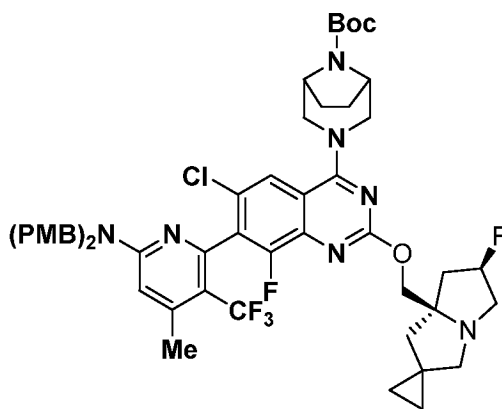
Получение Промежуточного соединения 13E: ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанол



13E

[0279] К перемешанному раствору метил ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-карбоксилата (2,0 г, 9,38 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiAlH_4 (4,69 мл, 9,38 ммоль, 2 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч, затем реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония при 0°C. После прекращения выделения пузырьков газа к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия с последующим добавлением DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут, затем фильтровали. Фильтрат собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением 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, 6% выход) в виде бесцветной жидкости. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 186,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

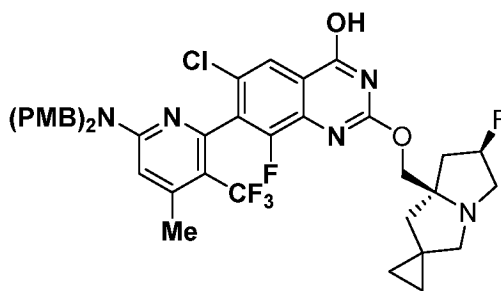
Получение Промежуточного соединения 13F: трет-бутил 3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)тиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,8-дизабцикло[3,2,1]октан-8-карбоксилат



13F

[0280] К перемешанному раствору ((6'R,7a'R)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7a'(5'H)-ил)метанола (0,090 г, 0,485 ммоль) в безводном THF (5,0 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,019 г, 0,485 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Добавляли по каплям раствор Промежуточного соединения 3К (0,2 г, 0,242 ммоль) в THF (2 мл), поддерживая температуру 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (Grace, 50 г, сухая набивка) с нейтральным оксидом алюминия, применяя 50-100% этилацетата в петролейном эфире. Целевые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением 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)-6'-фтордигидро-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 (0,21 г, 0,199 ммоль, 82% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 990,4 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 13G: 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-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-4-ол

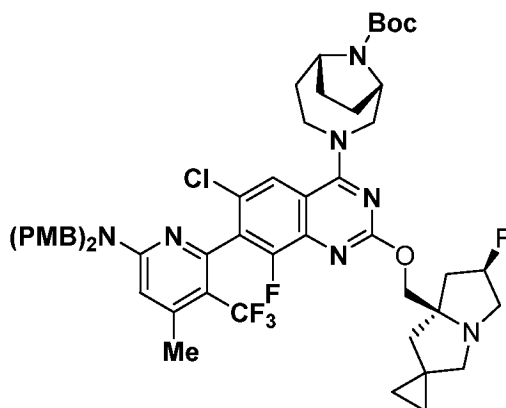


13G

[0281] К перемешанному 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)-6'-фтордигидро-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 (240 мг, 0,242 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 10% раствор NaOH (2,42 мл, 2,423 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение

48 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Al₂O₃-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-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-4-ола (172 мг, 0,110 ммоль, 46% выход) в виде густой жидкости. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 796,2 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 13Н: трет-бутил (1S,6R)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-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-4-ил)-3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат



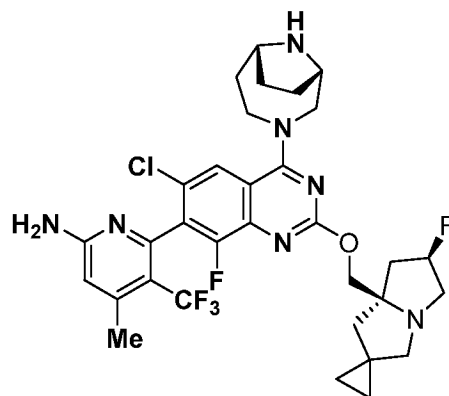
13Н

[0282] К перемешанному раствору 7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-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-4-ола (0,17 г, 0,214 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли ВОР (0,142 г, 0,320 ммоль) и ТЕА (0,045 мл, 0,320 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли трет-бутил (1S,6R)-3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилат (0,097 г, 0,427 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем останавливали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Органический слой промывали рассолом (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 70 мг неочищенного вещества. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Biotage, Alumina-neutral), применяя 30-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением трет-бутил (1S,6R)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-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-4-ил)-3,9-
 диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (150 мг, 0,103 ммоль, 48% выход). ЖХ-МС (ИЭР)
 m/z: 1004,4 [M+H]⁺.

Пример 13-1

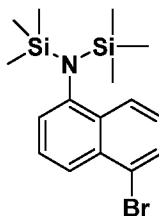
6-(2-{{(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидростиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-
 6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-
 (трифторметил)пиридин-2-амин



13-1

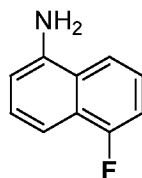
[0283] К перемешанному раствору трет-бутил (1S,6R)-3-(7-(6-(бис(4-метоксибензил)амино)-4-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6-хлор-8-фтор-2-(((6'R,7'aR)-6'-фтордигидро-1'H,3'H-спиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a'(5'H)-ил)метокси)хиназолин-4-ил)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-9-карбоксилата (0,15 г, 0,149 ммоль) в TFA (1 мл) добавляли воду (0,01 мл) и триэтилсилан (0,024 мл, 0,149 ммоль). Реакцию оставляли перемешиваться при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Xbridge C18 (250 x 19) мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% формиата аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 15 мл/мин, 30-70% подвижная фаза В в подвижной фазе А за 15 мин] с получением целевого соединения (10 мг, 0,012 ммоль, 8% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 664,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃SOCD₃, 298 К) δ: 8,27 - 8,16 (m, 1H), 7,96 - 7,78 (m, 1H), 6,92 - 6,76 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,54 - 5,24 (m, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,34-3,23 (m, 3H), 3,08 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,77 (m, 5H), 2,68 (td, J = 1,8, 3,5 Гц, 2H), 2,63 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,41 - 2,29 (m, 3H), 2,13 - 1,71 (m, 5H), 1,46 (br s, 1H), 0,63 - 0,36 (m, 2H) ppm.

Получение Промежуточного соединения 14-1: *N*-(5-бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-*N*-(триметилсилил)силанамин



[0284] К перемешанному раствору 5-бромнафталин-1-амина (40 г, 180 ммоль) в безводном THF (650 мл) в атмосфере N_2 при $-78^\circ C$ добавляли по каплям LiHMDS (раствор 1 М THF, 396 мл, 396 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до $20^\circ C$ в течение 30 мин и затем снова охлаждали до $-78^\circ C$. К реакционной смеси добавляли по каплям раствор TMSCl (48,3 мл, 378 ммоль) в безводном THF при $-78^\circ C$ и медленно нагревали до $20^\circ C$ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток растворяли в гексане (100 мл) и фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества в виде красного масла, которое очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя петролейный эфир в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением *N*-(5-бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-*N*-(триметилсилил)силанамина (61 г, 166 ммоль, 92% выход) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 366,45 $[M+H]^+$.

Получение Промежуточного соединения 14-2: 5-фторнафталин-1-амин

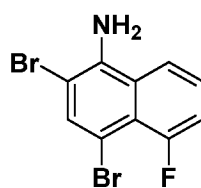


14-2

[0285] К перемешанному раствору *N*-(5-бромнафталин-1-ил)-1,1,1-триметил-*N*-(триметилсилил)силанамина (100 г, 273 ммоль) в безводном THF (1400 мл) в атмосфере N_2 при $-78^\circ C$ добавляли *n*-бутиллитий (164 мл, 409 ммоль) по каплям в течение 30 мин. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, и затем добавляли по каплям раствор *N*-фторбензолсульфонимида (138 г, 437 ммоль) в безводном THF (400 мл) при $-78^\circ C$ в течение 20 мин. Полученную в результате реакционную смесь

медленно нагревали до 20°C в течение 1 ч, разбавляли ледяной водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 800 мл). Экстрагированные органические слои объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 10-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением получистого соединения, которое дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, применяя 80% ацетонитрила в 0,01% формиате аммония в воде. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 5-фторнафталин-1-амина (20 г, 115 ммоль, 42,3% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 162,19 [M+H]⁺.

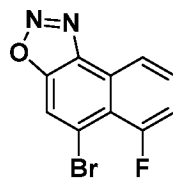
Получение Промежуточного соединения 14-3: 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амин



14-3

[0286] К перемешанному 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 в результате реакцию смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали уксусной кислотой (2 x 200 мл). Остаток суспендировали в 10% растворе NaOH (600 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (200 мл) и высушивали под пониженным давлением с получением неочищенного 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амина (66 г, 170 ммоль, 74,3% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 319,98 [M+H]⁺.

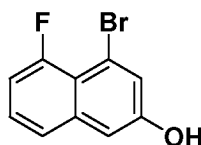
Получение Промежуточного соединения 14-4: 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазол



14-4

[0287] К перемешанному раствору 2,4-дибром-5-фторнафталин-1-амина (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 добавляли порциями нитрит натрия (17,56 г, 255 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и нагревали до 25°C 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 высушивали под пониженным давлением с получением неочищенного 5-бром-6-фторнафто[1,2-d][1,2,3]оксадиазола (40 г, 118 ммоль, 69% выход) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 265,9 [M+H]⁺.

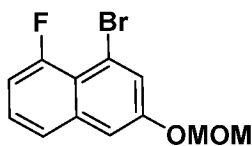
Получение Промежуточного соединения 14-5: 4-бром-5-фторнафталин-2-ол



14-5

[0288] К перемешанному 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 добавляли NaBH₄ (8,91 г, 235 ммоль) порциями в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин и затем нагревали до 25°C. Реакционную смесь осторожно останавливали водным раствором хлорида аммония (20 мл) и концентрировали под пониженным давлением для удаления EtOH. Суспензию экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл), объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 4-бром-5-фторнафталин-2-ола (30 г, 86 ммоль, 73% выход), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 241,08 [M+H]⁺.

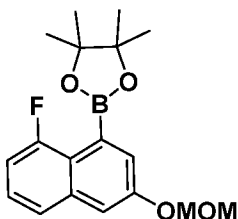
Получение Промежуточного соединения 14-6: 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин



14-6

[0289] К перемешанному 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. Полученную в результате реакцию смесь оставляли нагреваться 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), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталина (20,5 г, 68,3 ммоль, 80% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 285,01 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 14-7: 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин

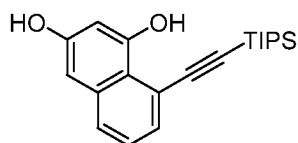


14-7

[0290] К дегазированному раствору 1-бром-8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталина (15 г, 50,0 ммоль), бис-пинаколатадидборона (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 в результате реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под

пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 2-4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением коричневого смолистого вещества, которое дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, применяя 80% ацетонитрила в 0,01% формиата аммония в воде в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 2-(8-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (9 г, 26,6 ммоль, 53,2% выход) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 332,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 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.

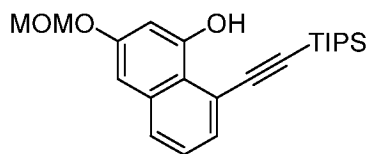
Получение Промежуточного соединения 15-1: 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол



15-1

[0291] К перемешанному раствору нафталин-1,3-диола (20 г, 125 ммоль), бромэтинил)триизопропилсилана (34,3 г, 131 ммоль) и ацетата калия (24,51 г, 250 ммоль) в безводном диоксане (200 мл) добавляли димер дихлор(п-цимен)рутения (II) (7,65 г, 12,49 ммоль) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали EtOAc (2 x 100 мл), фильтрат объединяли и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 12-15% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (30 г, 85 ммоль, 67,7% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 341,55 $[M+H]^+$.

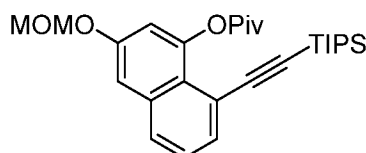
Получение Промежуточного соединения 15-2: 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол



15-2

[0292] К перемешанному 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 мин к реакционной смеси добавляли MOM-Cl (6,13 мл, 81 ммоль) по каплям в течение 20 мин в атмосфере азота. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч при такой же температуре. Реакционную смесь разбавляли 100 мл DCM и промывали 200 мл рассола. Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (21 г, 53,5 ммоль, 72,9% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 385,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 15-3: 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалат

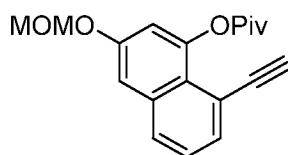


15-3

[0293] К перемешанному 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 пивалоил хлорид (12,80 мл, 104 ммоль) по каплям в течение 10 мин. Полученную в результате 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 высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии

(силикагель, 100-200 меш), применяя 10-15% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалата (23 г, 49,1 ммоль, 94% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 469,2 $[M+H]^+$.

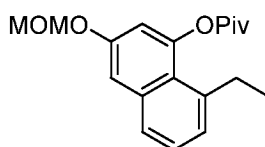
Получение Промежуточного соединения 15-4: 8-этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалат



15-4

[0294] К перемешанному 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 высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-8% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этинил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (7 г, 20,62 ммоль, 81% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 313,3 $[M+H]^+$.

Получение Промежуточного соединения 15-5: 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалат

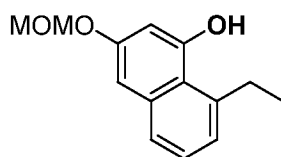


15-5

[0295] К перемешанному 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 под пониженным давлением и продували H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) при 25°C в течение 5 часов. Реакционную

смесь фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 15-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-илпивалата (6,56 г, 17,83 ммоль, 80% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 316,1 $[M+H]^+$.

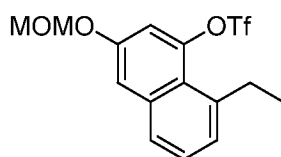
Получение Промежуточного соединения 15-6: 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол



15-6

[0296] К перемешанному 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 в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при такой же температуре. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления MeOH. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 25-30% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (6 г, 25,8 ммоль, 82% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 233,2 $[M+H]^+$.

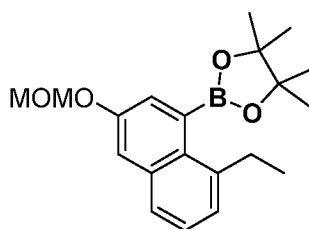
Получение Промежуточного соединения 15-7: 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфонат



15-7

[0297] К перемешанному 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 Tf_2O (2,182 мл, 12,92 ммоль) по каплям. Полученную в результате реакцию смесь оставляли нагреваться 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), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфоната (3,5 г, 9,03 ммоль, 69,9% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 365,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 15-8: 2-(8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

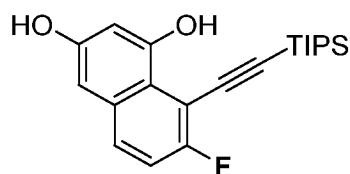


15-8

[0298] К перемешанному раствору 8-этил-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфоната (7,4 г, 20,31 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли биспинаколатоборан (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 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,659 г, 2,031 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 2-4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением коричневого смолистого вещества, которое снова очищали с

помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, применяя 80% ацетонитрила в 0,01% формиата аммония в воде в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением 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, 64,5% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 344,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 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.

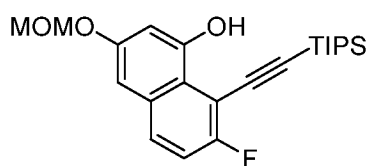
Получение Промежуточного соединения 16-1: 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диол



16-1

[0299] К перемешанному 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)рутения (II) (6,87 г, 11,23 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 12 ч при 110°C в атмосфере азота. Полученную в результате реакцию смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали EtOAc (2 x 50 мл). Фильтрат собирали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 7-фтор-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1,3-диола (32 г, 88 ммоль, 79% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 359,1 $[M+H]^+$.

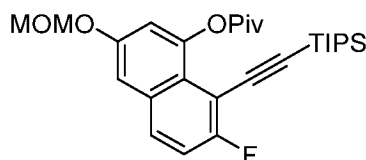
Получение Промежуточного соединения 16-2: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ол.



16-2

[0300] К перемешанному 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 такой же температуре в течение 10 мин, затем к реакционной смеси добавляли по каплям MOM-Cl (2,54 мл, 33,5 ммоль). Полученную в результате 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), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ола (10 г, 24,84 ммоль, 89% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z: 403,1 [M+H]⁺.

Получение Промежуточного соединения 16-3: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалат

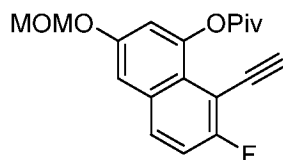


16-3

[0301] К перемешанному 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 TEA (17,66 мл, 127 ммоль) и DMAP (1,032 г, 8,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 10 мин, затем добавляли по каплям пивалоил хлорид (6,23 мл, 50,7 ммоль). Полученную в результате реакционную 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), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 20-25% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным

давлением с получением 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалата (19 г, 35,1 ммоль, 83% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 487,2 $[M+H]^+$.

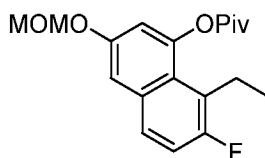
Получение Промежуточного соединения 16-4: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-((триизопропилсилил)этинил)нафталин-1-ил пивалат



16-4

[0302] К перемешанному 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 в результате смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-8% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этинил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (12 г, 32,7 ммоль, 80% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 331,2 $[M+H]^+$.

Получение Промежуточного соединения 16-5: 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалат

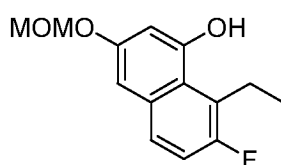


16-5

[0303] К перемешанному 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 под пониженным давлением и несколько раз продували H_2 . Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) при 25°C в течение 5 часов. Реакционную смесь

фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 15-20% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил пивалата (14 г, 34,3 ммоль, 76% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 335,1 $[M+H]^+$.

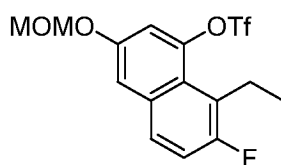
Получение Промежуточного соединения 16-6: 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ол



16-6

[0304] К перемешанному 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 в результате смесь перемешивали при такой же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления MeOH. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали рассолом (200 мл). Органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 25-30% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ола (3,5 г, 12,59 ммоль, 84% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 251,2 $[M+H]^+$.

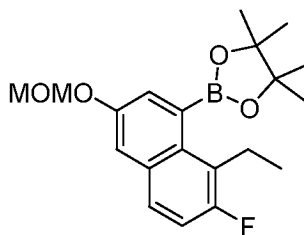
Получение Промежуточного соединения 16-7: 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил трифторметансульфонат



16-7

[0305] К перемешанному 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 добавляли Tf_2O (1,215 мл, 7,19 ммоль) по каплям. Полученную в результате реакцию смесь оставляли нагреваться 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), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 5-10% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил-трифторметансульфоната (1,8 г, 4,66 ммоль, 78% выход) в виде бледно-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 383,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

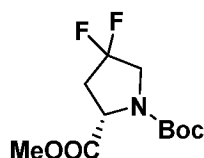
Получение Промежуточного соединения 16-8: 2-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[0306] К перемешанному 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 биспинаколатоборан (4,15 г, 16,35 ммоль) и ацетат калия (1,925 г, 19,62 ммоль), и полученную в результате смесь дегазировали и продували азотом в течение 5 мин. Затем к реакционной смеси добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,534 г, 0,654 ммоль). Полученную в результате 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), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 100-200 меш), применяя 2-4% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением коричневого смолистого вещества, которое снова очищали с помощью колоночной

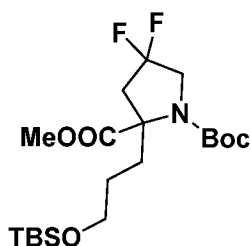
хроматографии с обращенной фазой, применяя 80% ацетонитрила в 0,01% формиата аммония в воде в качестве элюента. Очищенные фракции концентрировали под пониженным давлением с получением 22-(8-этил-7-фтор-3-(метоксиметокси)нафталин-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,8 г, 4,99 ммоль, 76% выход). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 329 $[M-OCH_3]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 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 17-1: 1-(трет-бутил) 2-метил-(S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



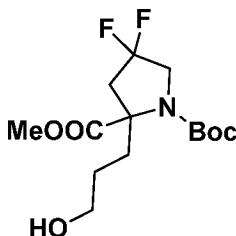
[0307] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (30,0 г, 123 ммоль) в DCM (20,0 мл) добавляли по каплям DAST (81 мл, 617 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакцию останавливали водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором рассола, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного вещества. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (Grace, 340 г, сухая набивка) на силикагеле (230-400 меш), элюируя 20-50% этилацетата в петролейном эфире. Целевые фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(трет-бутил) 2-метил (S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (28 г, 90 ммоль, 73,4% выход) в виде бледно-коричневой жидкости. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 166,2 $[M+H-Boc]^+$.

Получение Промежуточного соединения 17-2: 1-(трет-бутил) 2-метил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилат



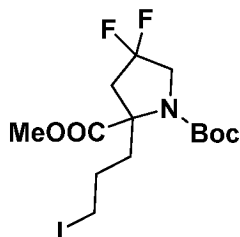
[0308] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил)-2-метил (S)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (28 г, 106 ммоль) в THF (300,0 мл) добавляли LiHMDS (158 мл, 158 ммоль) при -45°C по каплям. Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин, затем добавляли по каплям 3-(бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (40,1 г, 158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин и затем медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и затем разбавляли водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с 20-30% этилацетата 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, 76% выход) в виде светло-коричневой жидкости. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 388,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 17-3: 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



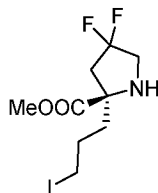
[0309] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4,4-дифторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (35,0 г, 80 ммоль) в THF (50 мл) при 25°C добавляли TBAF (1 М в THF, 80 мл, 80 ммоль) по каплям и перемешивали при такой же температуре в течение 4 ч. Реакцию останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (90 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка в виде бесцветного масла. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 50% этилацетата 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, 72,4% выход) в виде светло-коричневой жидкости. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 224,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Получение Промежуточного соединения 17-4: 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат



[0310] К перемешанному 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), имидазол (8,42 г, 124 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли иод (62,8 г, 247 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем останавливали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (30 мл). Суспензию экстрагировали дихлорметаном (2 x 200 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка. Это неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя 10-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (20 г, 46,1 ммоль, 75% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 333,0 $[M+H-Boc]^+$.

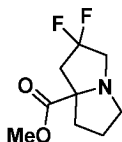
Получение Промежуточного соединения 17-5: метил-4,4-дифтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-2-карбоксилат



[0311] К перемешанному раствору 1-(трет-бутил) 2-метил-4,4-дифтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (15 г, 34,6 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 M, 8,66 мл, 34,6 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением при комнатной температуре с получением неочищенного остатка метил (S)-4,4-дифтор-2-(3-иодпропил)пирролидин-2-карбоксилат,

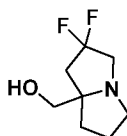
HCl (11,5 г, 31,1 ммоль, 90% выход), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 334,1 $[M+H]^+$.

Получение Промежуточного соединения 17-6: метил 2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилат



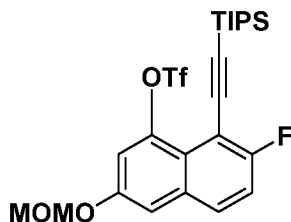
[0312] К перемешанному раствору метил-4,4-дифтор-2-(3-гидроксипропил)пирролидин-2-карбоксилата, HCl (11,5 г, 51,5 ммоль) в THF (120,0 мл) добавляли TEA (35,9 мл, 258 ммоль) при 0°C с последующим нагреванием при 45°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (alumina-neutral), применяя 40-50% этилацетата в петролейном эфире, с получением метил 2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (6 г, 43,5 ммоль, 81% выход) в виде коричневой жидкости.

Получение Промежуточного соединения 17-7: (2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол



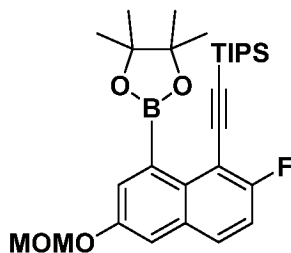
[0313] К перемешанному раствору метил 2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-карбоксилата (12,0 г, 58,5 ммоль) в безводном THF (20,0 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли LiAlH₄ (117 мл, 117 ммоль) по каплям в течение 10 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем останавливали насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) при 0°C. Как только прекратилось выделение газа, к реакционной смеси добавляли безводный сульфат натрия с последующим добавлением дихлорметана (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка (2,2-дифтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метанол (4,1 г, 23,02 ммоль, 39,4% выход) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХ-МС-ELSD (ЭРИ) m/z : 178,1 $[M+H]^+$.

Получение Промежуточного соединения 18-1: 7-фтор-3-(метоксиметокси)-8-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}нафталин-1-ил трифторметансульфонат



[0314] 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 трифлатный ангидрид (5,64 мл, 33,4 ммоль) по каплям при -40°C , и реакционную смесь перемешивали при такой же температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя прибор CombiFlash (колонка 80 г, RediSep®, 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, 73,7% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 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 18-2: {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



5

[0315] 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 реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат

промывали водой, рассолом, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, применяя прибор CombiFlash (колонка 40 г, RediSep®, 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, 62,6% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 513,4 [M+1]⁺.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анализ разрушения KRAS G12D RAF

[0316] Рекомбинантный GMPPNP-нагруженный KRAS G12D (5 нМ) обрабатывали соединением при комнатной температуре в течение 20 минут в аналитическом буфере (50 mM Tris, pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 100 мкг/мл BSA). Добавляли рекомбинантный RBD GST-RAF1 (9 нМ) с последующим добавлением 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 зависимости «доза-эффект».

Анализ обмена нуклеотидов KRAS G12D

[0317] Рекомбинантный GDP-нагруженный KRAS G12D (20 нМ) обрабатывали соединением при комнатной температуре в течение 20 минут в аналитическом буфере (10 mM Hepes, pH 7,4, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,0025% Igepal-CA630, 0,05% BSA, 1 mM DTT, 0,5 нМ SA-Tb). Добавляли BIODIPY-меченный GDP (400 нМ) и рекомбинантный SOS (10 нМ), и реакцию 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 зависимости «доза-эффект».

[0318] В Таблице 9 представлены значения IC₅₀ соединений, описанных в данном документе.

Таблица 9

<i>Пример №</i>	<i>Анализ разрушения KRAS G12D RAF (IC₅₀, мкМ)</i>	<i>Анализ обмена нуклеотидов KRAS G12D (IC₅₀, мкМ)</i>
1-1	41,99	33,33
1-2	>100	13,66
2-1	6,19	0,04

2-2	10,88	0,14
3	0,05	<0,002
4-1	0,06	0,005
4-2	0,43	0,006
4-3	0,52	0,02
4-4	1,81	0,010
5	2,87	<0,002
6	3,68	0,01
7	0,48	<0,002
8-1	5,7	0,04
8-2	19,6	1,3
8-3	17,3	0,07
8-4	37,8	7,7
8-5	0,07	нет данных
8-6	3,6	0,07
8-7	0,51	0,006
8-8	15,5	0,3
8-9	0,7	0,005
8-10	14,2	0,50
9-1	5,1	0,04
9-2	2,0	0,03
9-3	3,0	0,05
9-4	0,2	0,02
10-1	1,0	0,007
10-2	1,0	0,006
10-3	2,7	0,01
10-4	41,5	0,11
10-5	81	0,9
10-6	>100	0,2
10-7	12,1	0,06
10-8	2,6	0,02
10-9	51,0	0,41
10-10	2,4	0,02

11-1	2,7	0,06
11-2	1,0	0,01
11-3	2,0	0,30
11-4	43,1	2,2
11-5	3,2	0,03
11-6	0,17	0,02
11-7	5,1	0,06
11-8	54,4	2,0
12-1	6,3	0,03
12-2	80,0	0,33
12-4	>100	1,1
13-1	0,22	0,01

[0319] Следует принимать во внимание, что раздел Подробное описание, а не разделы Сущность изобретения и Реферат, предназначены для толкования пунктов Формулы изобретения. В разделах Сущность изобретения и Реферат могут быть изложены один или более, но не все иллюстративные аспекты по настоящему раскрытию, как это предусмотрено автором(-ами) изобретения, и, таким образом, эти разделы не предназначены для ограничения каким-либо образом настоящего раскрытия и прилагаемых пунктов Формулы изобретения.

[0320] Настоящее раскрытие было описано выше с помощью функциональных структурных элементов, иллюстрирующих вариант осуществления определенных действий и их соотношений. Границы этих функциональных структурных элементов были произвольно определены в настоящем документе для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены до тех пор, пока определенные действия и их соотношения выполняются надлежащим образом.

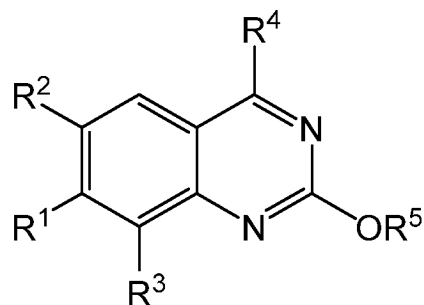
[0321] Предшествующее описание конкретных аспектов настолько полностью выявит общий характер раскрытия, который другие могут, применяя знания в данной области техники, легко изменять и/или адаптировать для различных применений таких конкретных аспектов без излишних экспериментов в пределах общих принципов настоящего раскрытия. Следовательно, такие адаптации и модификации предназначены для того, чтобы быть в пределах значения и диапазона эквивалентов раскрытых аспектов, основанных на идее и руководстве, представленных в данном документе. Следует понимать, что фразеология или терминология в данном документе предназначена для цели

описания, а не ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться специалистом в данной области в свете идей и руководства.

[0322] Охват и объем настоящего раскрытия не должны быть ограничены ни одним из вышеупомянутых иллюстративных аспектов, но должны быть определены только в соответствии со следующими пунктами Формулы изобретения и их эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



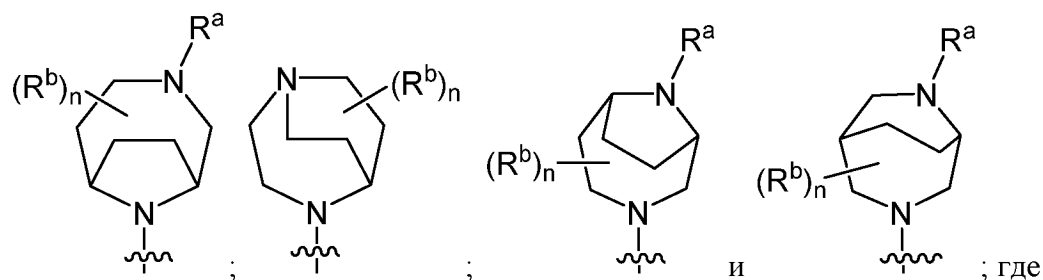
(I);

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой арил или гетероарил, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, независимо выбранными из C₁-С₃алкила, C₂-С₄алкенила, C₂-С₄алкинила, амина, аминоC₁-С₃алкила, C₃-С₄циклоалкила, галогена, галоC₁-С₃алкокси, галоC₁-С₃алкила, гидрокси и гидроксиC₁-С₃алкила;

R² и R³ независимо выбраны из водорода, C₁-С₃алкокси, C₁-С₃алкила, циано, галогена, галоC₁-С₃алкила и гидрокси;

R⁴ выбран из:



R^a представляет собой водород или C₁-С₃алкил;

n имеет значения 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R^b независимо выбран из C₁-С₃алкила, C₃-С₆циклоалкила, галогена и гидрокси; или, в качестве альтернативы, две геминальные группы R^b совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать от 3- до 6-членное циклоалкильное кольцо; и

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

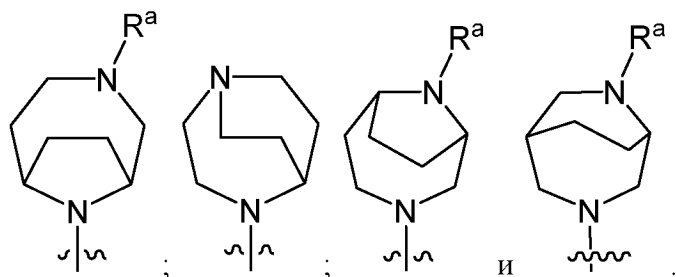
R<sup>5</sup> представляет собой -(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил)-R<sup>6</sup> или -(C<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, где R<sup>6</sup> выбран из:

C<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкила, замещенного NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил); и

от пяти- до десятичленного моноциклического, бициклического или трициклического кольца, содержащего один атом азота и необязательно второй гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где данное кольцо содержит от нуля до трех двойных связей, и где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, галогена, галоC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, галоC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и гидрокси; где

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют от пяти- до десятичленное моноциклическое или бициклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы, где данное кольцо необязательно замещено одной, двумя или тремя 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, галогена, галоC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, гидрокси, гидроксиC<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 C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, и другой выбран из водорода, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкоксикарбонила и C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкилкарбонила.

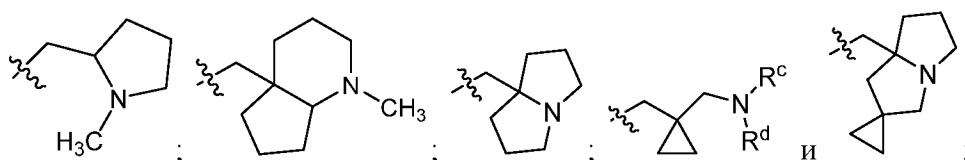
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль; где R<sup>4</sup> выбран из:



3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый представляют собой галоген.

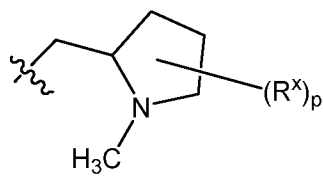
4. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой -(C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкил)-R<sup>6</sup>.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из:



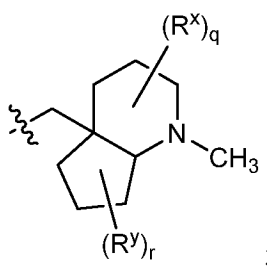
где каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 группами, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила, галогена, галоC<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкила и гидрокси.

6. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой



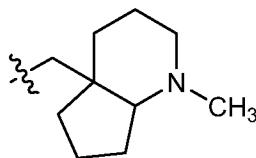
где  $p$  представляет собой 0, 1 или 2; и где каждый  $R^x$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогена, гало $C_1$ - $C_3$ алкила и гидроксид.

7. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой

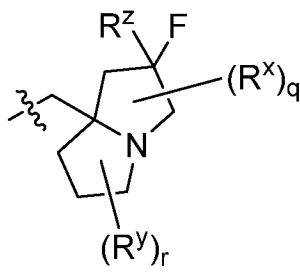


где  $q$  и  $r$  каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогена, гало $C_1$ - $C_3$ алкила и гидроксид.

8. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой

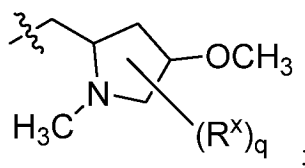


9. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



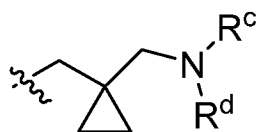
где  $q$  и  $r$  каждый независимо представляют собой 0 или 1; где  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из  $C_1$ - $C_3$ алкокси,  $C_1$ - $C_3$ алкила, галогена, гало $C_1$ - $C_3$ алкила и гидроксид; и где  $R^z$  представляет собой водород или фтор.

10. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой

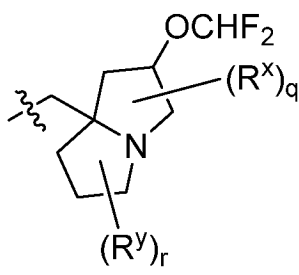


где  $q$  представляет собой 0 или 1; и где  $R^x$  выбран из  $C_1$ -С3алкокси,  $C_1$ -С3алкила, галогена, гало $C_1$ -С3алкила и гидроксиды.

11. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой

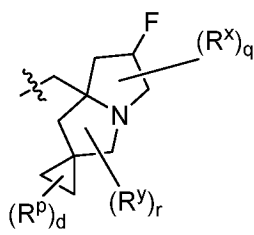


12. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



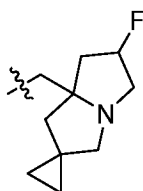
где  $q$  и  $r$  каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где  $R^x$  и  $R^y$  независимо выбраны из  $C_1$ -С3алкокси,  $C_1$ -С3алкила, галогена, гало $C_1$ -С3алкила и гидроксиды.

13. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой



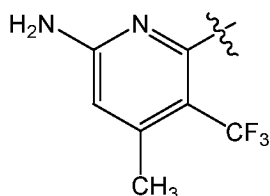
где  $q$ ,  $r$  и  $d$  каждый независимо представляют собой 0 или 1; и где  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^p$  независимо выбраны из  $C_1$ -С3алкокси,  $C_1$ -С3алкила, галогена, гало $C_1$ -С3алкила и гидроксиды.

14. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой

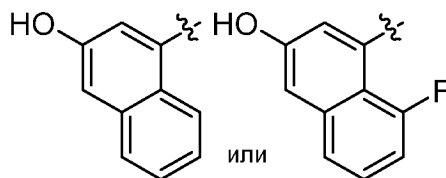


15. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой нафтил, где данный нафтил замещен гидроксигруппой и необязательно также замещен одной или двумя дополнительными группами, выбранными из  $C_1$ - $C_3$ алкила,  $C_2$ - $C_4$ алкинила и галогена.

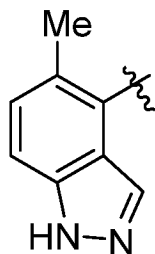
16. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



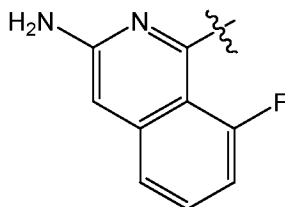
17. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



18. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой



19. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой

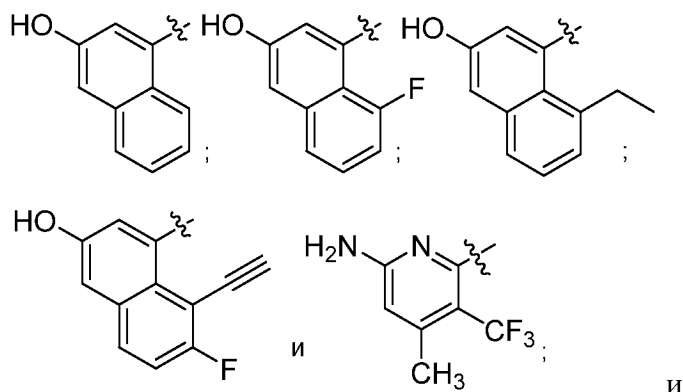


20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

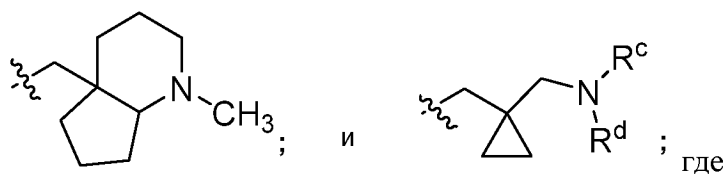
$R^2$  представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой фтор;

$R^1$  выбран из



$R^5$  выбран из



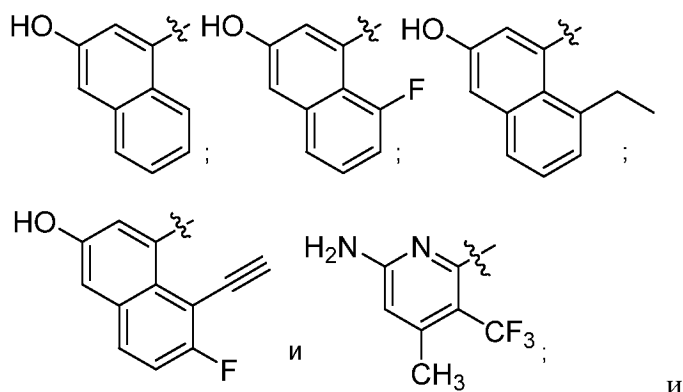
обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

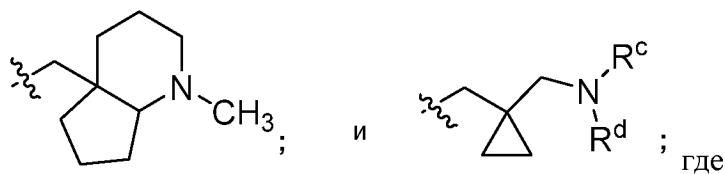
$R^2$  представляет собой хлор;

$R^3$  представляет собой фтор;

$R^1$  выбран из



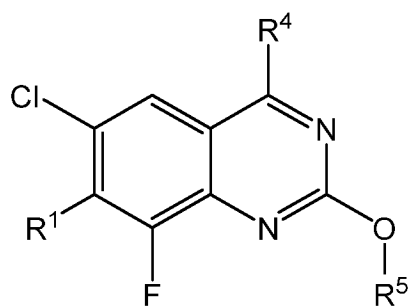
$R^5$  выбран из



обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

22. Соединение по п. 1 Формулы (II):

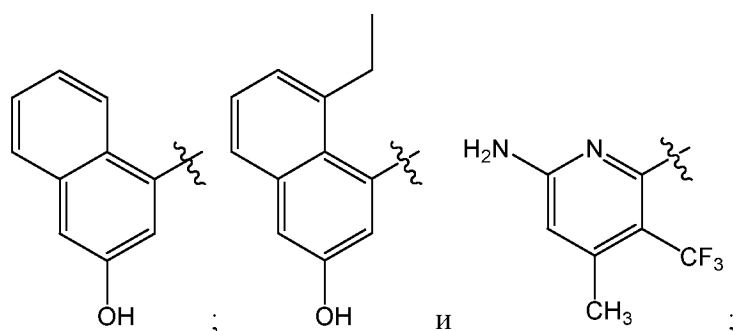




(II);

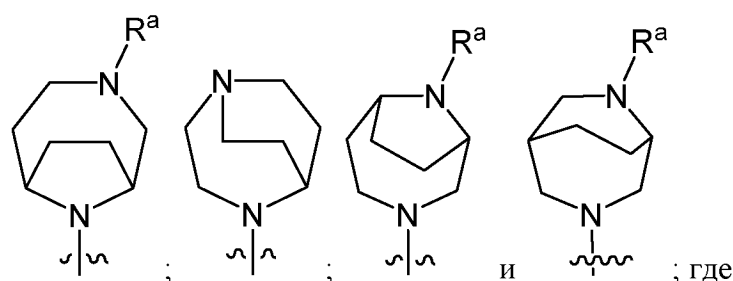
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sup>1</sup> выбран из



где обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту;

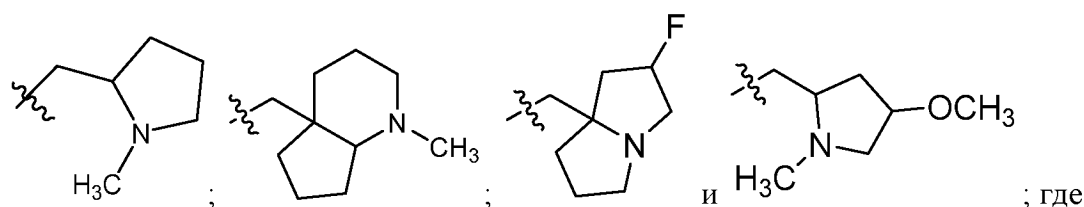
R<sup>4</sup> выбран из:



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

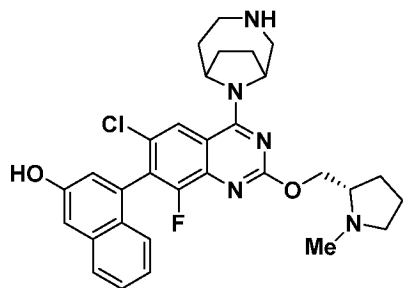
обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту; и

R<sup>5</sup> выбран из:

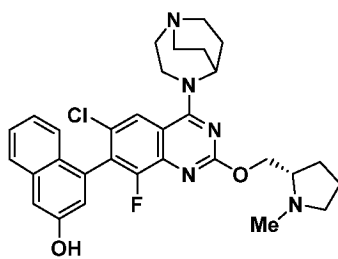


обозначает точку присоединения к основному молекулярному фрагменту.

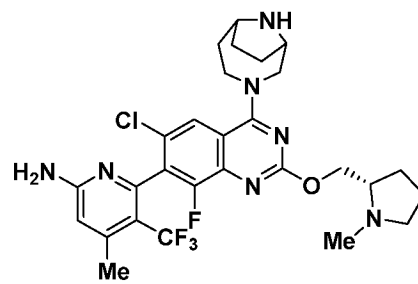
23. Соединение, выбранное из:



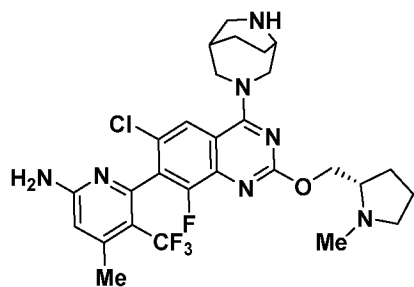
;



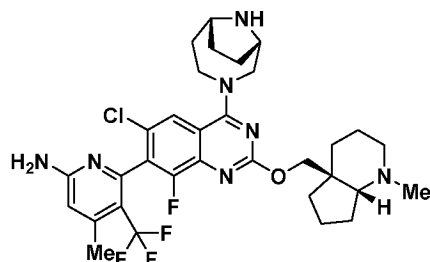
;



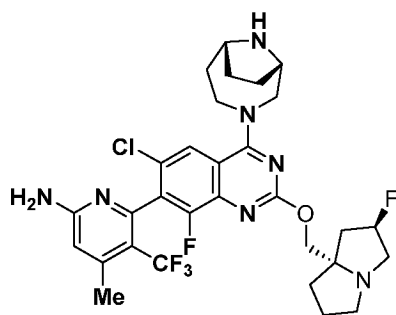
;



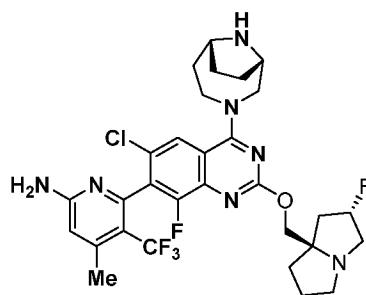
;



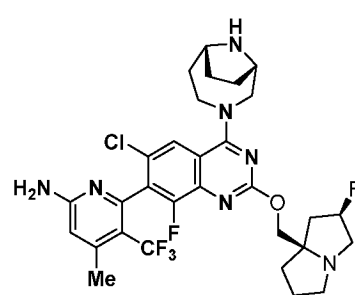
;



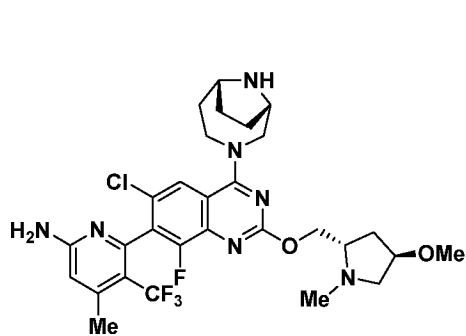
;



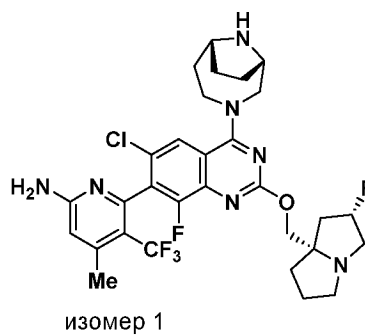
;



;

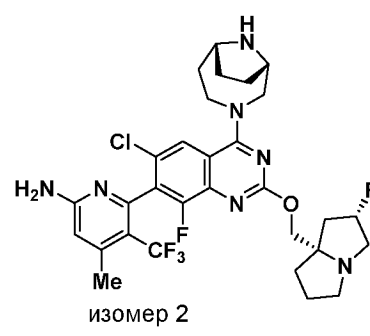


;



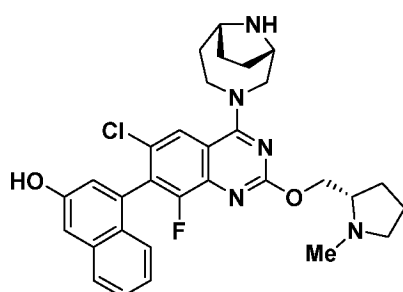
изомер 1

;

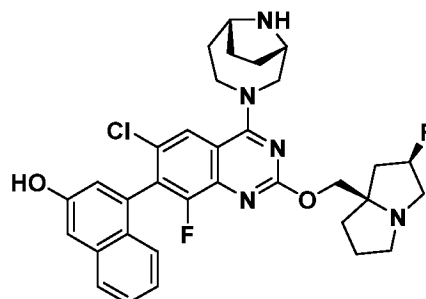


изомер 2

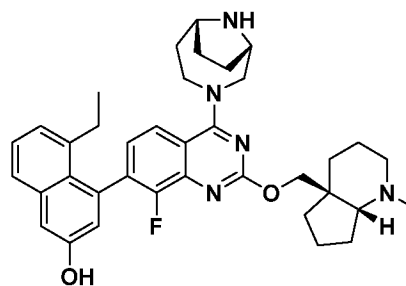
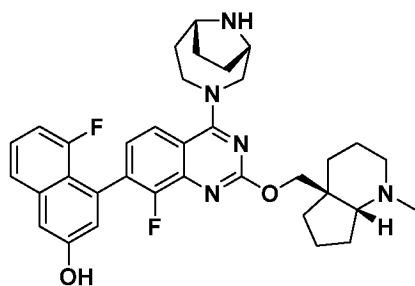
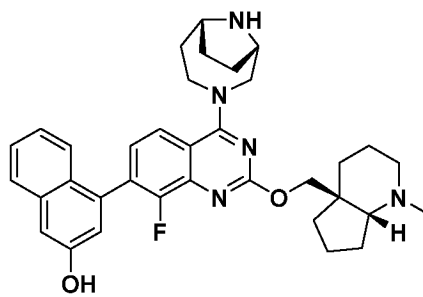
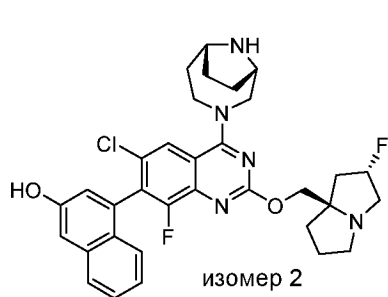
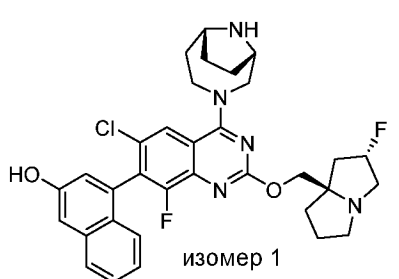
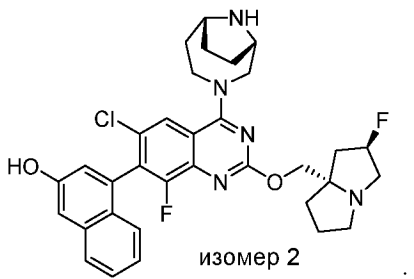
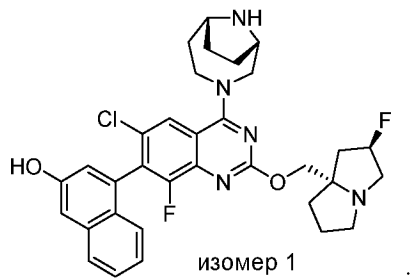
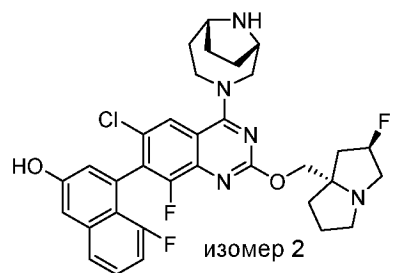
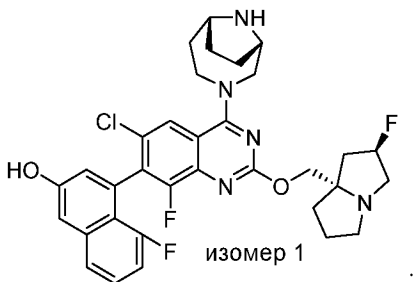
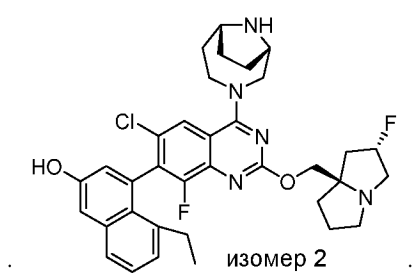
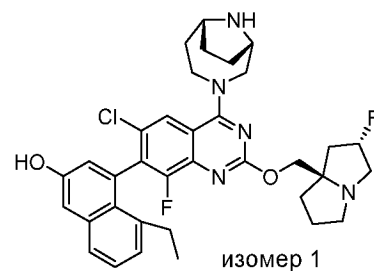
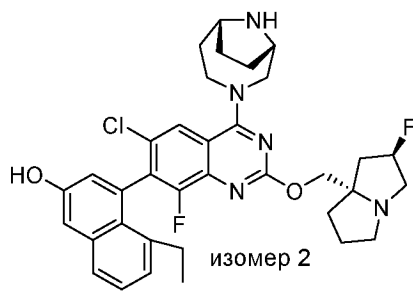
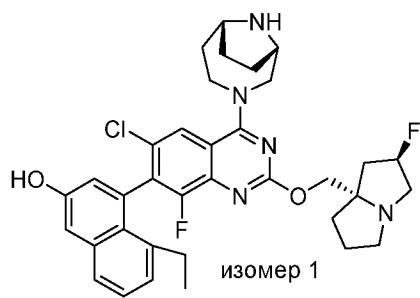
;

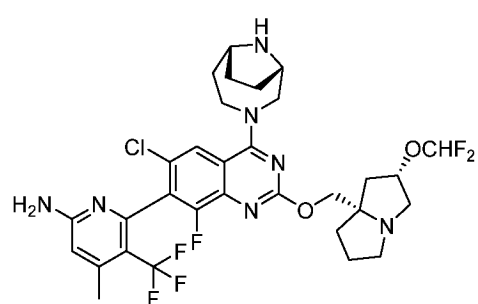
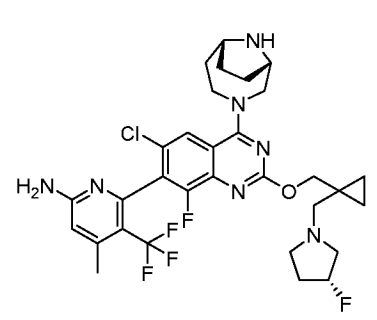
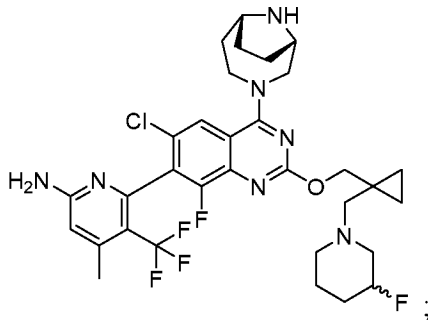
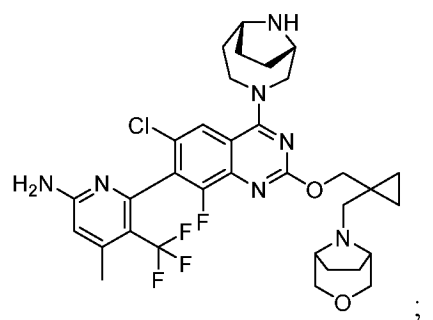
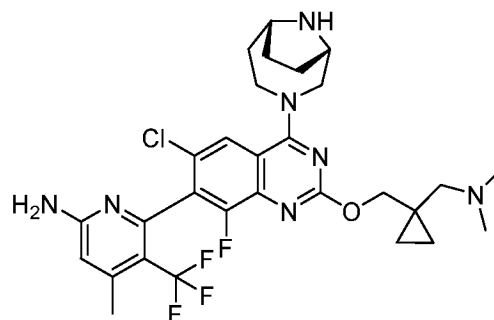
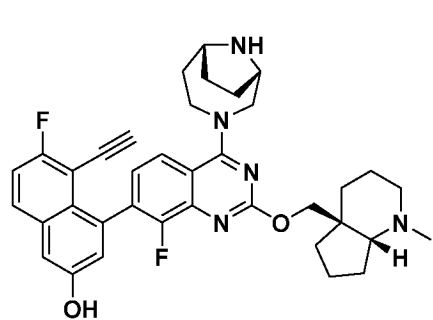


;

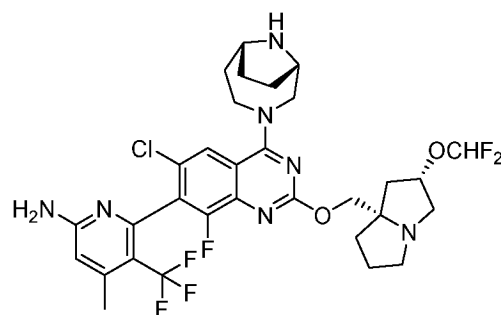


;

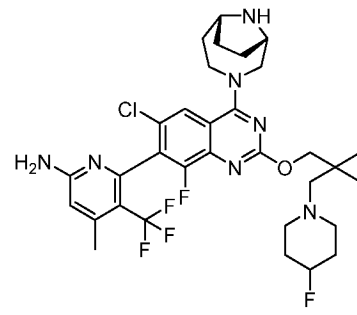
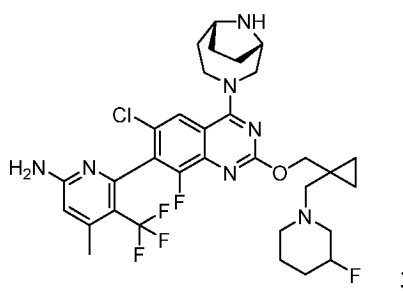
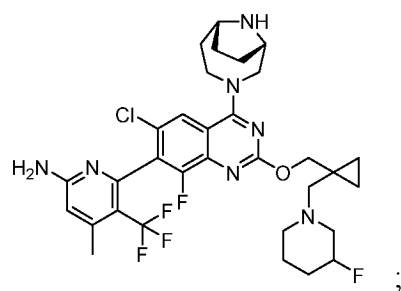
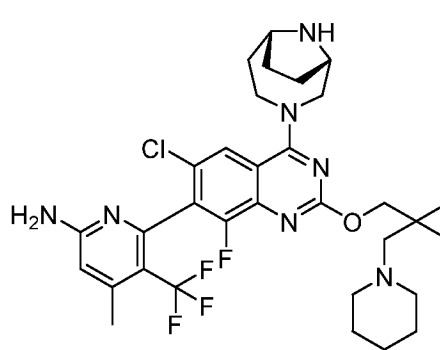
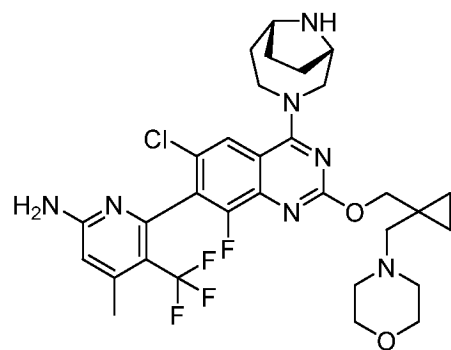


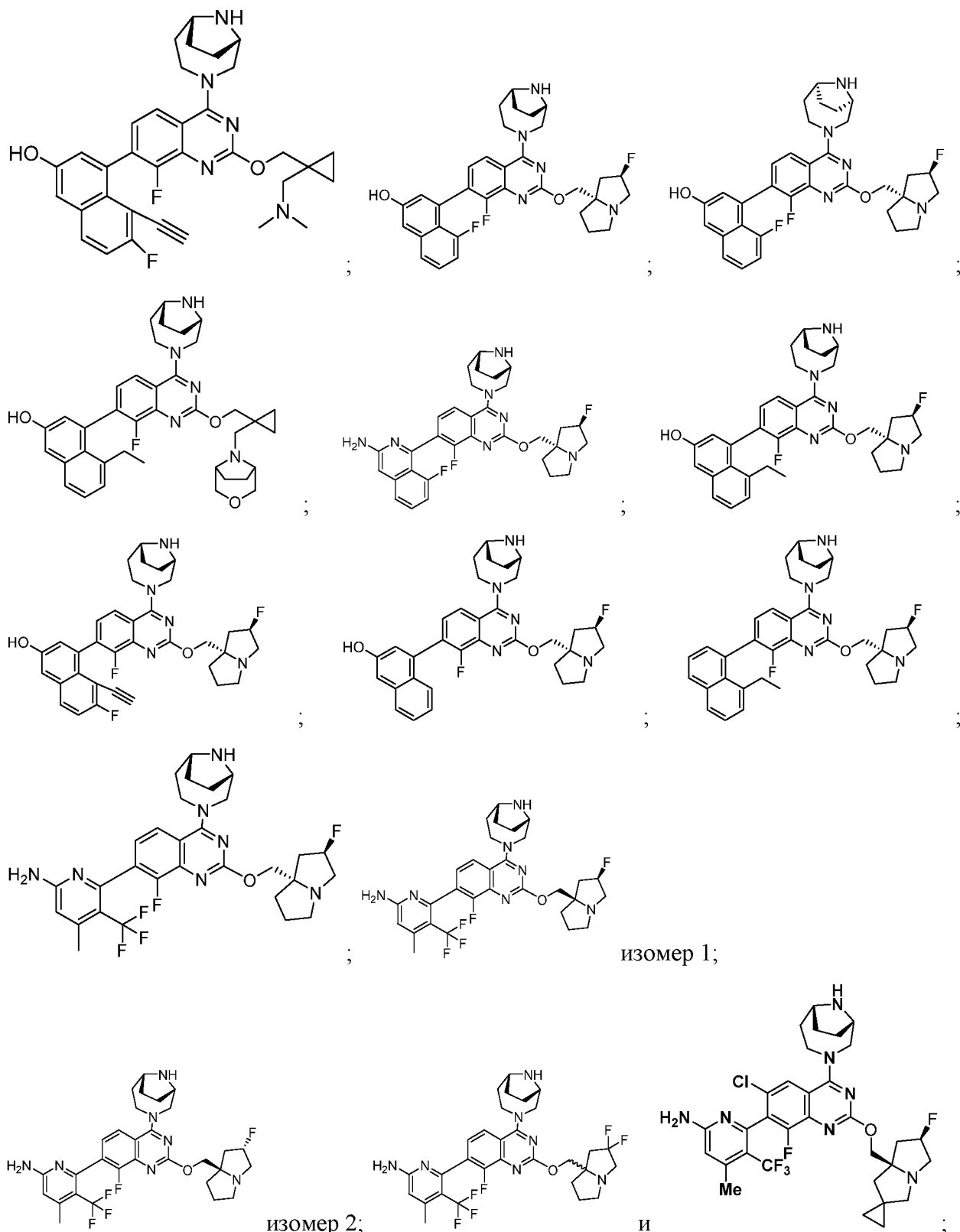


изомер 1;



изомер 2;





или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение, выбранное из нижеследующих:

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

- 4-(6-хлор-4-{1,4-диазабицикло[3,2,2]нонан-4-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;
- 6-(6-хлор-4-{3,9-диазабицикло[4,2,1]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[3,2,2]нонан-3-ил}-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
- 6-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
- 6-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
- 6-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
- 6-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-{{(2S,4R)-4-метокси-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
- 6-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;
- 6-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, Изомер 1;
- 6-(2-{{(2S,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин, Изомер 2;
- 4-{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-{{(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}хиназолин-7-ил}нафталин-2-ол;
- 4-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;



4-(2-{{(4aS,7aR)-1-метил-октагидро-1H-циклопента[b]пиридин-4a-ил}метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

6-{{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин};

6-{{6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-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-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин};

6-(2-{{(2S,7aS)-2-(дифторметокси)-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил}метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин};

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

4-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-({1-[(диметиламино)метил]циклопропил}метокси)-8-фторхиназолин-7-ил}-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

4-{4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фтор-2-{{1-({3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил}метил)циклопропил]метокси}хиназолин-7-ил}-5-этилнафталин-2-ол;

1-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-8-фторизохинолин-3-амин;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)нафталин-2-ол;

2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-7-(8-этилнафталин-1-ил)-8-фторхиназолин;

4-(2-{{(2R,7aS)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол;

6-(2-{{(2R,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-

(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-(2-{{(2S,7aR)-2-фтор-гексагидро-1H-пирролизин-7а-ил]метокси}-4-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-

(трифторметил)пиридин-2-амин;

6-{4-[(1S,6R)-3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-2-[(2,2-дифтор-гексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси]-8-фторхиназолин-7-ил}-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин; и

6-(2-{[(6'R,7'aR)-6'-фтор-гексагидроспиро[циклопропан-1,2'-пирролизин]-7'a-ил]метокси}-6-хлор-4-[(1S,6R)-3,9-дизабицикло[4,2,1]нонан-3-ил]-8-фторхиназолин-7-ил)-4-метил-5-(трифторметил)пиридин-2-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

26. Способ лечения рака, чувствительного к ингибированию KRAS G12D, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ лечения рака, экспрессирующего мутацию KRAS G12D, у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемой соли, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак легкого и/или рак желудка.