

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491647** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.04**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.12.23**

(51) Int. Cl. *A61K 31/517* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ХИНАЗОЛИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ**

---

(31) **РСТ/JP2021/049036**

(32) **2021.12.24**

(33) **JP**

(86) **РСТ/JP2022/048717**

(87) **WO 2023/120742 2023.06.29**

(71) Заявитель:  
**АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Нагасима Такеюки (JP)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких. Авторы настоящего изобретения исследовали соединение, которое можно использовать в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака, и обнаружили, что хиназолиновое соединение обладает превосходным индуцирующим деградацию действием на мутантный белок KRAS G12D и активностью ингибирования мутантного KRAS G12D и что фармацевтическая композиция, содержащая это соединение в качестве активного ингредиента, может быть использована в качестве терапевтического средства для лечения рака, завершая настоящее изобретение. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, которая содержит хиназолиновое соединение или его соль в качестве активного ингредиента, может быть использована в качестве терапевтического средства для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких.

**A1**

**202491647**

**202491647**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581327EA/55

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ХИНАЗОЛИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит хиназолиновое соединение, которое обладает превосходным действием, вызывающим деградацию белка KRAS с мутацией G12D и полезно в качестве ингибитора KRAS с мутацией G12D.

Предшествующий уровень техники

[0002] Колоректальный рак представляет собой рак с высокой заболеваемостью и летальностью в мире, ежегодно в мире регистрируется около 1,4 миллиона новых случаев (World Cancer Report 2014). Наиболее эффективным способом лечения колоректального рака является хирургическое вмешательство, тогда как химиотерапия, лучевая терапия и тому подобное в последнее время значительно продвинулись вперед. Крупномасштабные клинические исследования, проведенные главным образом в Европе и Америке, показали, что комбинированная химиотерапия, в которой сочетаются несколько типов противораковых препаратов, эффективна при колоректальном раке и способствует регрессии опухоли и продлению прогноза (J. Clin. Oncol., 22, p.229-237, 2004). В дополнение к химиотерапии в качестве препарата первой линии в сочетании с химиотерапией используется препарат молекулярно-нацеленного действия, такой как антитела против VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) или антитела против EGFR (рецептора эпидермального фактора роста). Что касается препарата на основе антитела против EGFR, то очевидно, что мутация в гене RAS является отрицательным прогностическим фактором эффекта (Cancer Res., 66, p.3992-3995, 2006), и при колоректальном раке препараты на основе антитела против EGFR применимы только к пациентам с генами RAS дикого типа в текущей ситуации.

Кроме того, количество смертей от рака легких составляет 19% от смертности от всех видов рака, что является самым высоким показателем, и в мире ежегодно регистрируется около 1,8 миллионов новых больных (World Cancer Report 2014). В частности, сообщается, что пациенты с немелкоклеточным раком легких (NSCLC) составляют от 80 до 85% пациентов с раком легких (American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 2016). Хирургический метод лечения рассматривается до определенного этапа, но после этого этапа хирургическое вмешательство применяется редко, и тогда химиотерапия или лучевая терапия становятся основным методом лечения. На основании цитоморфологии аденокарцинома и плоскоклеточный рак классифицируются как наиболее типичные типы NSCLC. Эти опухоли имеют сходное клиническое течение, но для аденокарциномы характерна локализация на периферии легкого.

[0003] Белки RAS представляют собой низкомолекулярные гуанозинтрифосфат

(GTP)-связывающие белки массой около 21 кДа, состоящие из 188-189 аминокислот, и включают четыре основных типа белков (KRAS (KRAS 4A и KRAS 4B), NRAS и HRAS), продуцируемых тремя генами геном KRAS, геном NRAS и геном HRAS. Белки RAS существуют как в активной GTP-связывающей, так и в неактивной GDP-связывающей форме. Белок RAS активируется путем замены гуанозиндифосфата (GDP) на GTP, например, вследствие стимуляции лигандом мембранного рецептора, такого как EGFR. Активный RAS связывается с двадцатью эффекторными белками, такими как RAF, PI3K и RALGDS, для активации нижестоящего сигнального каскада. С другой стороны, активный RAS преобразуется в неактивную форму путем замены GTP на GDP вследствие собственной активности гидролиза GTP (GTPазы). Активность GTPазы усиливается GTPаза-активирующим белком (GAP). Как видно из приведенного выше утверждения, RAS несет важную функцию «молекулярного переключения» во внутриклеточном пути передачи сигнала для EGFR и т.п. и играет критическую роль в процессах клеточного роста, пролиферации, ангиогенеза и тому подобное (Nature Rev. Cancer, 2011, 11, p.761-774, Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851, Nature Rev. Drug Discov., 2016, 15, p.771-785).

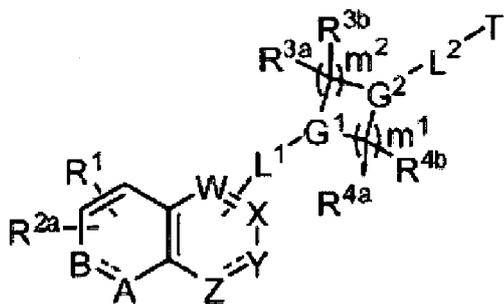
[0004] Замена аминокислоты в результате спонтанной мутации гена RAS приводит к постоянному активированному состоянию вследствие гипофункции RAS как GTPазы или гипореактивности к GAP, после чего сигналы непрерывно передаются в нисходящем направлении. Чрезмерная передача сигналов вызывает канцерогенез или ускорение роста раковой опухоли. В 30-40% случаев колоректального рака мутация наблюдается в гене KRAS, и во многих случаях мутация является спонтанной точечной мутацией, особенно в экзоне 2 KRAS (кодон 12, кодон 13) (Ann. Oncol., 27, p.1746-1753, 2016). Эффективность существующих противораковых препаратов не была продемонстрирована при колоректальном раке с мутацией KRAS, а неудовлетворенные медицинские потребности в этом сегменте являются высокими. Кроме того, при раке легкого мутация гена RAS наблюдалась в 32% случаев аденокарциномы легкого. Распределение частоты мутации составляет 96% в генах KRAS, 3% в генах NRAS и 1% в генах HRAS, и сообщается, что большинство из них представляют собой спонтанные точечные мутации в экзоне 2 KRAS (кодон 12, кодон 13) (Nature Rev. Drug Discov., 2014, 13, p.828-851).

[0005] В качестве мутации гена KRAS особенно известны мутация KRAS G12D, при которой глицин в кодоне 12 заменен на аспаргиновую кислоту, и мутация KRAS G12C, при которой глицин заменен на цистеин. В последние годы был разработан ряд селективных ингибиторов мутации G12C, и среди них соторасиб был одобрен FDA в качестве терапевтического средства для лечения NSCLC (Drugs, 2021, 81, p.1573-1579).

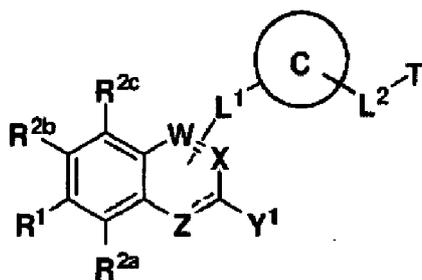
С другой стороны, KRAS с мутацией G12D наблюдается примерно в 34% случаев рака поджелудочной железы, в 10% или более случаев колоректального рака, а также примерно в 4% случаев аденокарциномы легкого (Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p.767-777). Таким образом, весьма ожидаемо появление терапевтического средства для мутации KRAS, отличной от мутации KRAS G12C.

[0006] В патентных документах 1, 2 и 3 описаны ингибиторы KRAS, и патентных

документах 2 и 3 описаны соединения, представленные следующими формулами (А) и (В), соответственно (значения знаков в формулах см. в документах).



(A)



(B)

В патентных документах 1, 2 и 3 указано, что они полезны при раке с мутацией в кодоне 12 KRAS, и мутация G12D включена в качестве одной из таких мутаций. Однако в документах нет описания действия в отношении рака с мутацией KRAS G12D.

[0007] В последние годы в качестве метода индукции деградации целевого белка были обнаружены бифункциональные соединения, называемые PROTAC (химера, нацеленная на протеолиз) или SNIPER (специфичный и негенетический IAP-зависимый стиратель белков), и, как ожидается, станут одним из новых методов разработки модальности лекарственных средств (Drug. Discov. Today Technol., 2019, 31, p.15-27). Такое бифункциональное соединение способствует образованию в клетке композита целевого белка и лигазы E3, а деградация целевого белка индуцируется с помощью убиквитин-протеасомной системы. Убиквитин-протеасомная система является одним из механизмов внутриклеточной деградации белка. Белок, называемый лигазой E3, распознает белок, подлежащий деградации, и превращает его в убиквитин, что способствует деградации протеасомы.

[0008] В организме присутствует шесть сотен или более E3-лигаз, которые условно делятся на четыре типа из E3 с НЕСТ-доменом, E3 с U-боксом, мономерные RING E3 и многосубъединичные E3. Лигаза E3, используемые в качестве бифункционального индуктора деградации, которые называются PROTAC, SNIPER и т.п., в настоящее время ограничены, и их типичные примеры включают Von Hippel-Lindau (VHL), целиброн (CRBN), ингибитор белков апоптоза (IAP) и гомолог мышиноного двойного микробелка 2 (MDM2). В частности, VHL описывается в патентном документе 4, а CRBN описывается в патентном документе 5.

[0009] Бифункциональные соединения представляют собой соединения, в которых

лиганд целевого белка и лиганд лигазы E3 связаны через линкер, и когда-либо сообщалось о некоторых бифункциональных соединениях, разрушающих белок KRAS (непатентный документ 1, непатентный документ 2, патентный документ 6, патентный документ 7, патентный документ 8, патентный документ 9).

#### Список цитированной литературы

##### Патентный документ

- [0010] [Патентный документ 1] WO 2016/049565
- [Патентный документ 2] WO 2016/049568
- [Патентный документ 3] WO 2017/172979
- [Патентный документ 4] WO 2013/106643
- [Патентный документ 5] WO 2015/160845
- [Патентный документ 6] US Patent Application Publication No. 2018/0015087
- [Патентный документ 7] WO 2019/195609
- [Патентный документ 8] WO 2020/018788
- [Патентный документ 9] WO 2022/173032

##### Непатентный документ

- [0011] [Непатентный документ 1] Cell. Chem. Biol., 2020, 27, p.19-31
- [Непатентный документ 2] ACS Cent. Sci., 2020, 6, p.1367-1375

##### Краткое описание изобретения

##### Техническая задача

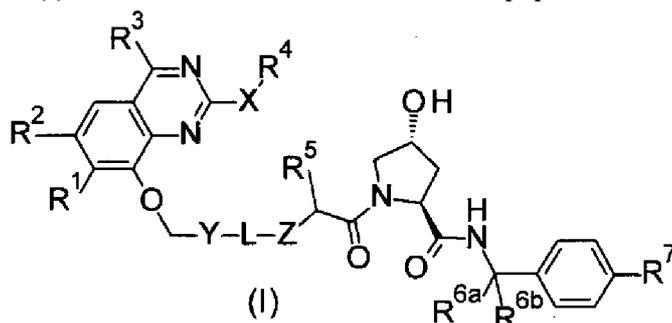
[0012] Целью настоящего изобретения является создание фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких. В частности, целью настоящего изобретения является способ лечения колоректального рака и/или рака легких с помощью соединения, обладающего превосходным действием, индуцирующим деградацию, например, на мутантный KRAS G12D, и полезного в качестве ингибитора мутантного KRAS G12D.

##### Решение задачи

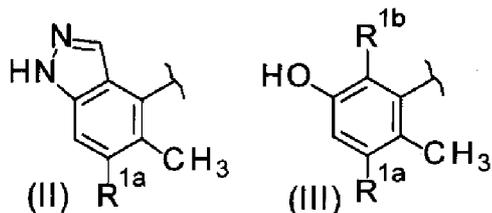
[0013] В результате интенсивных и обширных исследований в отношении соединения, пригодного в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака, с целью создания фармацевтической композиции для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, фармацевтической композиции для лечения рака, положительного на мутантный KRAS G12D, авторы настоящего изобретения обнаружили, что хиназолиновое соединение формулы (I) оказывает превосходное действие, индуцирующее деградацию, на мутантный белок KRAS G12D и обладает активностью в отношении ингибирования мутантного KRAS G12D и, что фармацевтическая композиция, содержащая соединение в качестве активного ингредиента, полезна в качестве фармацевтической композиции для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких. Кроме того, авторы настоящего изобретения обнаружили, что бифункциональное соединение формулы (I), характеризующееся тем, что заместитель в положении 8 хиназолина связан с лигандом лигазы E3 или тем, что заместитель в положении 8

хиназолина связан с лигандом лигазы Е3 посредством линкера, оказывает превосходное действие, индуцирующее деградацию, на мутантный белок KRAS G12D и обладает активностью в отношении ингибирования мутантного KRAS G12D, и что фармацевтическая композиция, содержащая соединение в качестве активного ингредиента, полезна в качестве фармацевтической композиции для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, таким образом завершая настоящее изобретение.

В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких, содержащей соединение следующей формулы (I) или его соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.



В формуле (I),  $R^1$  представляет собой следующую формулу (II) или (III):



$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

$R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил,

$R^3$  представляет собой следующую формулу (IV):



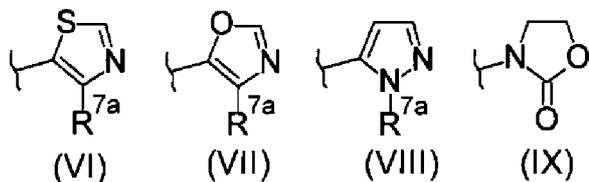
$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный  $OCH_3$ , оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из

группы, состоящей из F, OH и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, или R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

R<sup>7</sup> представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



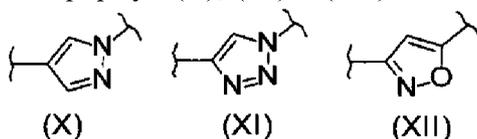
R<sup>7a</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

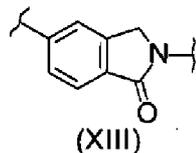
Y представляет собой фенилен или пиридиндиил,

L представляет собой связь, C<sub>1-3</sub> алкилен или C=O,

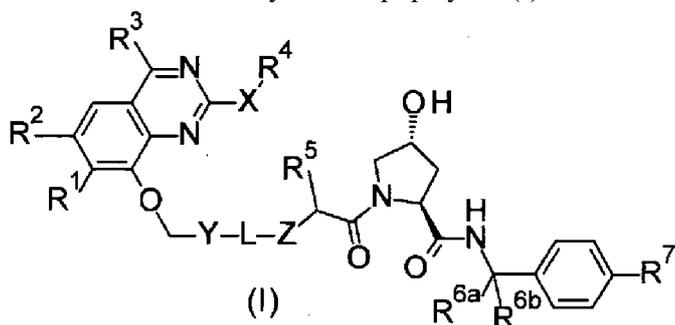
Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



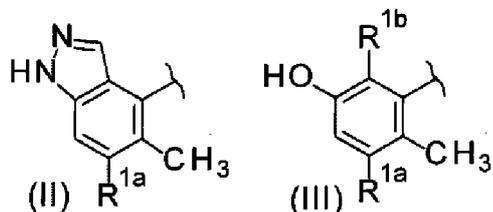
или Y-L-Z вместе образует следующую формулу (XIII):



[0014] Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких, причем композиция содержит соединение следующей формулы (I) или его соль.



В формуле (I), R<sup>1</sup> представляет собой следующую формулу (II) или (III):



$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

$R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил,

$R^3$  представляет собой следующую формулу (IV):

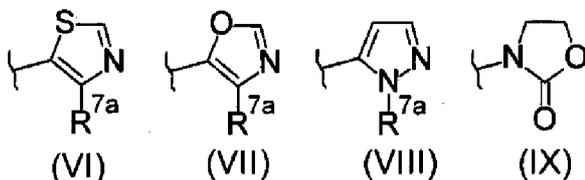


$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH, и  $N(CH_3)_2$ , или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

$R^7$  представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



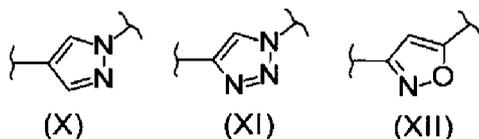
$R^{7a}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

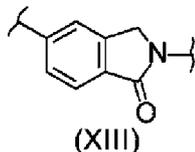
Y представляет собой фенилен или пиридиндиил,

L представляет собой связь,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C=O$ ,

Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



или Y-L-Z вместе образует следующую формулу (XIII):



Необходимо отметить, что, когда знак в химической формуле в настоящем описании используется в другой химической формуле, тот же знак имеет то же значение, если не указано иное.

[0015] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, в частности, к фармацевтической композиции для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, к фармацевтической композиции для лечения рака, положительного на мутантный KRAS G12D, причем фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Следует отметить, что фармацевтическая композиция содержит терапевтическое средство для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D, причем терапевтическое средство включает соединение формулы (I) или его соль.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D, к применению соединения формулы (I) или его соли для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D, к соединению формулы (I) или его соли для применения при лечении рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D, и к способу лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль, которое представляет собой индуктор деградации мутантного белка KRAS G12D и/или ингибитор мутантного G12D KRAS, причем эта фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) или его соль для применения в качестве индуктора деградации мутантного белка KRAS G12D и/или ингибитора мутантного KRAS G12D, и эта фармацевтическая композиция содержит индуктор деградации мутантного белка G12D KRAS и/или ингибитор мутантного KRAS G12D G12D KRAS, содержащий соединение формула (I) или ее соль.

Необходимо отметить, что «субъект» представляет собой человека или другое животное, которое нуждается в лечении, и в варианте осуществления «субъект» представляет собой человека, который нуждается в профилактике или лечении.

[0016] Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких, применению соединения формулы (I) или его соли для лечения колоректального рака и/или рака легких, соединению формулы (I) или его соли для применения в лечении колоректального рака и/или рака легких, соединению формулы (I) или его соли для лечения колоректального рака и/или рака легких, и способу лечения колоректального рака и/или рака легких, причем способ включает введение субъекту

эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

Полезные эффекты изобретения

[0017] Соединение формулы (I) или его соль оказывает действие, индуцирующее деградацию, на мутантный белок KRAS G12D и обладает активностью в отношении ингибирования мутантного KRAS G12D, и может быть использовано в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения рака, колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D.

Описание вариантов осуществления

[0018] Настоящее изобретение будет подробно описано ниже.

[0019] Как используется в настоящем описании «необязательно замещенный» означает незамещенный или имеющий от одного до трех заместителей. Необходимо отметить, что при наличии нескольких заместителей они могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0020] “C<sub>1-3</sub> Алкил” представляет собой линейный или разветвленный алкил, имеющий от 1 до 3 атомов углерода, и его примеры включают метил, этил, н-пропил и изопропил. В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой метил, этил или изопропил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой метил или этил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой метил или изопропил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой этил или изопропил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой этил или н-пропил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой метил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой этил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой н-пропил, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил” представляет собой изопропил.

[0021] “C<sub>3-6</sub> Циклоалкил” представляет собой циклоалкил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода, и его примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, в варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклобутил или циклопентил, в варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклопентил или циклогексил, в варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклопропил, в варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклобутил, в варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклопентил, и в варианте осуществления “C<sub>3-6</sub> циклоалкил” представляет собой циклогексил.

[0022] “C<sub>1-3</sub> Алкилен” представляет собой линейный или разветвленный C<sub>1-3</sub> алкилен, и его примеры включают метилен, этилен, триметилен, пропилен, метилметилен и 1,1-диметилметилен. В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкилен” представляет собой линейный или разветвленный C<sub>1-3</sub> алкилен, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкилен” представляет собой метилен, этилен, триметилен или пропилен. Кроме того, “C<sub>1-3</sub> алкилен” представляет собой линейный или разветвленный C<sub>1-3</sub> алкилен, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкилен” представляет собой метилен или этилен, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub>

алкилен” представляет собой метилен, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкилен” представляет собой этилен.

[0023] “Галоген” означает F, Cl, Br и I. В варианте осуществления “галоген” представляет собой F, Cl или Br, в варианте осуществления “галоген” представляет собой F, в варианте осуществления “галоген” представляет собой Cl, и в варианте осуществления “галоген” представляет собой Br.

[0024] В варианте осуществления заместитель, приемлемый в «необязательно замещенном пиразолиле», «необязательно замещенном пиридиле» и «необязательно замещенном пиримидиниле», представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил. В варианте осуществления заместитель представляет собой метил или этил, в варианте осуществления заместитель представляет собой метил, и в варианте осуществления заместитель представляет собой этил.

[0025] В варианте осуществления заместитель, приемлемый в “необязательно замещенном пирролидиниле” и “необязательно замещенном пиперидиниле” представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F или оксетанилом. В варианте осуществления заместитель представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F, в варианте осуществления заместитель представляет собой метил, этил, дифторэтил или оксетанил, в варианте осуществления заместитель представляет собой дифторэтил или оксетанил, в варианте осуществления заместитель представляет собой 2,2-дифторэтил, и в варианте осуществления заместитель представляет собой оксетанил.

[0026] В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой метил, необязательно замещенный F, или этил, необязательно замещенный F. Их примеры включают монофторметил, дифформетил, трифформетил, монофторэтил, дифторэтил и трифторэтил. В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой метил, этил, монофформетил, дифформетил или дифторэтил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой монофформетил или дифформетил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой монофформетил или дифторэтил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой дифформетил или дифторэтил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой монофформетил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой дифформетил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой дифторэтил, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный F” представляет собой 2,2-дифторэтил.

[0027] В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH” представляет собой метил, необязательно замещенный одной OH-группой, или этил, необязательно замещенный одной-двумя OH-группами. Их примеры включают гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил и 1,2-гидроксиэтил. В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH” представляет собой

гидроксиметил или гидроксипропил, в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH” представляет собой гидроксиметил, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH” представляет собой гидроксипропил.

[0028] В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OCH<sub>3</sub>” представляет собой метил, необязательно замещенный одной группой OCH<sub>3</sub>, или этил, необязательно замещенный одной или двумя группами OCH<sub>3</sub>, или н-пропил, необязательно замещенный одной или двумя группами OCH<sub>3</sub>. Его примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, метоксиметил, 1-метоксиэтил, 2-метоксиэтил, 1,2-диметоксиэтил, 1-метоксипропил, 2-метоксипропил, 3-метоксипропил, 1,2-диметоксипропил и 1,3-диметоксипропил. В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OCH<sub>3</sub>” представляет собой этил или 2-метоксипропил, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OCH<sub>3</sub>” представляет собой 2-метоксипропил.

В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>” представляет собой метил, необязательно замещенный одной группой N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, или этил, необязательно замещенный одной группой N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>” представляет собой диметиламинометил, и в варианте осуществления “C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>” представляет собой диметиламиноэтил.

[0029] «Мутация G12D» представляет собой мутацию, при которой аминокислотный остаток, соответствующий кодону 12 в белке дикого типа, превращается из глицина в аспарагиновую кислоту.

[0030] «Мутантный KRAS G12D» представляет собой KRAS, имеющий «мутацию G12D».

[0031] «Колоректальный рак» представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в толстой кишке и «рак легкого» представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в легком. «Рак поджелудочной железы» представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в поджелудочной железе. Их примеры включают карциному протоков поджелудочной железы и аденокарциному протоков поджелудочной железы. В варианте осуществления «рак поджелудочной железы» представляет собой карциному протоков поджелудочной железы, и в варианте осуществления «рак поджелудочной железы» представляет собой аденокарциному протоков поджелудочной железы.

[0032] В варианте осуществления колоректальный рак и рак легких представляет собой метастатический, местно-распространенный, рецидивирующий и/или рефрактерный рак. В варианте осуществления колоректальный рак и рак легких представляет собой рак пациента, который не подвергался лечению или который имеет историю болезни.

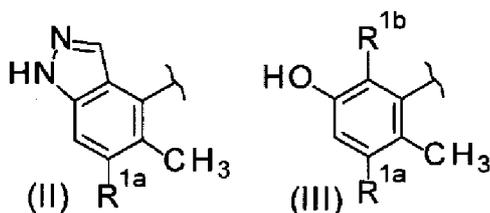
[0033] В варианте осуществления колоректальный рак представляет собой рак толстой кишки или рак прямой кишки. В варианте осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого.

[0034] «Рак, положительный на мутантный KRAS G12D» представляет собой рак,

положительный на мутантный KRAS G12D, и, например, представляет собой рак, при котором возникает мутация G12D KRAS, и рак, который имеет высокий уровень положительного результата в отношении мутантного KRAS G12D. В варианте осуществления «рак, положительный на мутантный KRAS G12D» представляет собой колоректальный рак и/или рак легких, положительный на мутантный KRAS G12D.

[0035] Варианты осуществления соединения формулы (I) или его соли, содержащегося в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, будут показаны ниже.

(1) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулы (II) или (III) и  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F.



В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (II) и  $R^{1a}$  представляет собой H или F. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (II) и  $R^{1a}$  представляет собой H. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (II) и  $R^{1a}$  представляет собой F. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (III) и  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (III) и  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый представляют собой H. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (III),  $R^{1a}$  представляет собой H, и  $R^{1b}$  представляет собой F. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (III) и  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  каждый представляют собой F. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой формулу (III),  $R^{1a}$  представляет собой F и  $R^{1b}$  представляет собой H.

(2) Соединение или его соль, в котором  $R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^2$  представляет собой галоген. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^2$  представляет собой циклопропил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^2$  представляет собой винил.

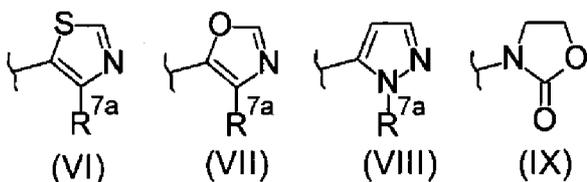
(3) Соединение или его соль, в котором  $R^3$  представляет собой формулу (IV).



бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^5$  представляет собой изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^5$  представляет собой изопропил или трет-бутил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^5$  представляет собой изопропил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^5$  представляет собой трет-бутил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^5$  представляет собой  $C_{3-6}$  циклоалкил.

(6) Соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ , или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ . В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ . В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  каждый представляют собой H. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  представляет собой H и  $R^{6b}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ . В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  представляет собой H и  $R^{6b}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный F. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  представляет собой H и  $R^{6b}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  представляет собой H и  $R^{6b}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный  $N(CH_3)_2$ . В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены.

(7) Соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (VI), формулы (VII), формулы (VIII) и формулы (IX).



В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой H. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой галоген. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (VI), формулы

(VII), формулы (VIII) и формулы (IX). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (VI), (VIII) или (IX). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (VI) или (VIII). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (VI) или (IX). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (VI). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (VII). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (VIII). В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой формулу (IX).

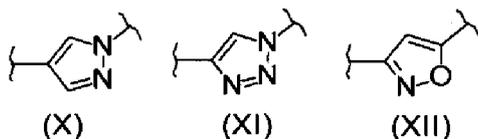
(8) Соединение или его соль, в котором  $R^{7a}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{7a}$  представляет собой H. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил.

(9) Соединение или его соль, в котором X представляет собой O.

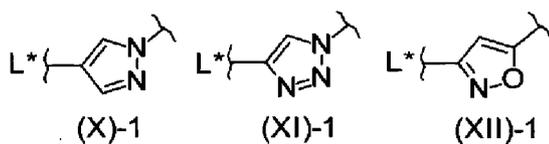
(10) Соединение или его соль, в котором Y представляет собой фенилен или пиридиндиил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Y представляет собой 1,4-фенилен или 2,5-пиридиндиил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Y представляет собой фенилен. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Y представляет собой 1,4-фенилен. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Y представляет собой пиридиндиил. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Y представляет собой 2,5-пиридиндиил.

(11) Соединение или его соль, в котором L представляет собой связь,  $C_{1-3}$  алкилен или C=O. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором L представляет собой связь или  $C_{1-3}$  алкилен. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором L представляет собой связь или C=O. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором L представляет собой связь. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором L представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен. В варианте осуществления соединение или его соль, в котором L представляет собой C=O.

(12) Соединение или его соль, в котором Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (X), формулы (XI) и формулы (XII).



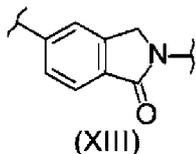
В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (X)-1, формулы (XI)-1 и формулы (XII)-1.



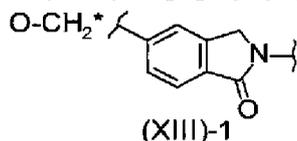
(В формулах L\* представляет собой связь с L.)

В варианте осуществления соединение или его соль, в котором Z представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (X), формулы (XI) и формулы (XII). В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из формулы (X)-1, формулы (XI)-1 и формулы (XII)-1. В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (X) или формулу (XI). В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (X)-1 или формулу (XI)-1. В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (XI) или формулу (XII). В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (XI)-1 или формулу (XII)-1. В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой NH. В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (X). В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (X)-1. В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (XI). В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (XI)-1. В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (XII). В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Z представляет собой формулу (XII)-1.

(13) Соединение или его соль, в котором Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII).



В варианте осуществления соединения или его соль, в котором Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII)-1.



(В формуле, O-CH<sub>2</sub>\* представляет собой связь с углеродом в O-CH<sub>2</sub>.)

(14) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию любых совместимых двух или более аспектов вышеуказанных (1)-(13).

[0036] Конкретные примеры соединений, включенных в настоящее изобретение в варианте осуществления, включают следующие соединения.

(15) Соединение или его соль, в котором R<sup>1</sup> представляет собой формулу (II), R<sup>1a</sup> представляет собой F, R<sup>2</sup> представляет собой циклопропил, R<sup>3</sup> представляет собой формулу (IV), R<sup>4</sup> представляет собой тетрагидропиранил или необязательно замещенный пиперидинил, R<sup>5</sup> представляет собой изопропил, R<sup>6a</sup> представляет собой H, R<sup>6b</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH, R<sup>7</sup> представляет собой формулу (VI), (VIII) или (IX), R<sup>7a</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, Y представляет собой фенилен, L представляет собой связь, и Z представляет собой формулу (XI).

(16) Соединение или его соль, в котором R<sup>1</sup> представляет собой формулу (II), R<sup>1a</sup> представляет собой F, R<sup>2</sup> представляет собой циклопропил, R<sup>3</sup> представляет собой формулу (IV), R<sup>4</sup> представляет собой тетрагидропиранил, R<sup>5</sup> представляет собой изопропил, R<sup>6a</sup> представляет собой H, R<sup>6b</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH, R<sup>7</sup> представляет собой формулу (VI) или (VIII), R<sup>7a</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, Y представляет собой 1,4-фенилен, L представляет собой связь, и Z представляет собой формулу (XI)-1.

[0037] Конкретные примеры соединений, включенных в настоящее изобретение в варианте осуществления, включают следующие соединения.

Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение А”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение В”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение С”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение D”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-

гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение E”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение F”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединения G”), и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение H”).

Конкретные примеры соединений, включенных в настоящее изобретение в варианте осуществления, включают следующие соединения.

Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение A-1”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение B-1”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение C-1”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение D-1”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение E-1”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение F-1”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединения G-1”), и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение H-1”).

Конкретные примеры соединений, включенных в настоящее изобретение в варианте осуществления, включают следующие соединения.

Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение A-2”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение B-2”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение C-2”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-

5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение D-2”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение E-2”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение F-2”),

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединения G-2”), и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида (далее иногда называемое как “соединение H-2”).

[0038] Варианты осуществления настоящего изобретения будут показаны ниже.

(17-1) Фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения E, соединения F, соединения G и соединения H, или его соль. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения E, соединения F, соединения G и соединения H, или его соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

(17-2) Фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения E, соединения F, соединения G, и соединения H, или его соль. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения E, соединения F, соединения G и соединения H, или его соль и



легких, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е и соединения F, или его соль. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е и соединения F, или его соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

(17-8) Фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е и соединения F, или его соль. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS, содержащая соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е и соединения F, или его соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

(18-1) Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е, соединения F, соединения G и соединения H, или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких.

(18-2) Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е, соединения F, соединения G и соединения H, или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS.

(18-3) Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А-1, соединения В-1, соединения С-1, соединения D-1, соединения Е-1, соединения F-1, соединения G-1, и соединения H-1, или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких.

(18-4) Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А-1, соединения В-1, соединения С-1, соединения D-1, соединения Е-1, соединения F-1, соединения G-1, и соединения H-1, или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS.

(18-5) Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А-2, соединения В-2, соединения С-2, соединения D-2, соединения Е-2, соединения F-2, соединения G-2, и соединения H-2, или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких.

(18-6) Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А-2, соединения В-2, соединения С-2, соединения D-2, соединения Е-2, соединения F-2, соединения G-2, и соединения H-2, или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на







выбранного из группы, состоящей из соединения А-2, соединения В-2, соединения С-2, соединения D-2, соединения Е-2, соединения F-2, соединения G-2 и соединения Н-2, или его соли субъекту.

(22-7) Способ лечения колоректального рака и/или рака легких, включающий введение эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е и соединения F, или его соли субъекту.

(22-8) Способ лечения колоректального рака и/или рака легких, положительного на мутантный G12D KRAS, включающий введение эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из соединения А, соединения В, соединения С, соединения D, соединения Е и соединения F, или его соли субъекту.

[0039] Соединение формулы (I) может иметь таутомеры или геометрические изомеры в зависимости от типа заместителя. В этом описании соединение формулы (I) иногда описывается только как один из изомеров, но настоящее изобретение включает изомеры, отличные от вышеуказанного, и включает отдельные изомеры или их смеси.

[0040] Кроме того, настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые пролекарства соединения, представленного формулой (I). Фармацевтически приемлемое пролекарство представляет собой соединение, имеющее группу, которая может быть преобразована в аминогруппу, гидроксигруппу, карбоксигруппу и т.п. путем сольволиза или в физиологических условиях. Примеры групп, образующих пролекарство, включают группы, описанные в Prog. Med., 1985, 5, p.2157-2161 or in "Iyakuhin no Kaihatsu (development of pharmaceuticals)", Vol.7, Bunshi-sekkei (molecular design), Hirokawa Shoten, 1990, p.163-198.

[0041] Кроме того, соль соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) и может представлять собой кислотно-аддитивную соль или соль, образованную с основанием, в зависимости от типа заместителя. Их примеры включают соли, указанные в P. Heinrich Stahl, Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2008. Конкретные примеры включают кислотно-аддитивную соль с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота, или с органической кислотой, такой как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, соль неорганического металла, такого как натрий, калий, магний, кальций или алюминий, соль с органическим основанием, таким как метиламин, этиламин или этаноламин, соль с различными аминокислотами и производные аминокислот, такие как ацетиллейцин, лизин и орнитин, а также соль аммония.

[0042] Кроме того, настоящее изобретение также включает различные гидраты, сольваты и кристаллические полиморфные вещества соединения формулы (I) и его соль. Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, меченные различными радиоактивными или нерадиоактивными изотопами.

[0043] (Способ получения)

Соединение формулы (I) и его соль можно получить, применяя различные известные способы синтеза, с использованием характеристик, основанных на основной структуре или типе его заместителя. В настоящем описании, в зависимости от типа функциональной группы, иногда эффективным способом получения является замена функциональной группы соответствующей защитной группой (группой, которая может быть легко преобразована в функциональную группу) в процессе перехода от исходного вещества к промежуточному соединению. Примеры защитной группы включают защитные группы, описанные в P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5th edition, John Wiley & Sons Inc., 2014, и группу, выбранную соответствующим образом из защитных групп, используют в зависимости от условий реакции. В таком способе реакцию проводят с введенной защитной группой, а затем при необходимости защитную группу удаляют, в результате чего может быть получено желаемое соединение.

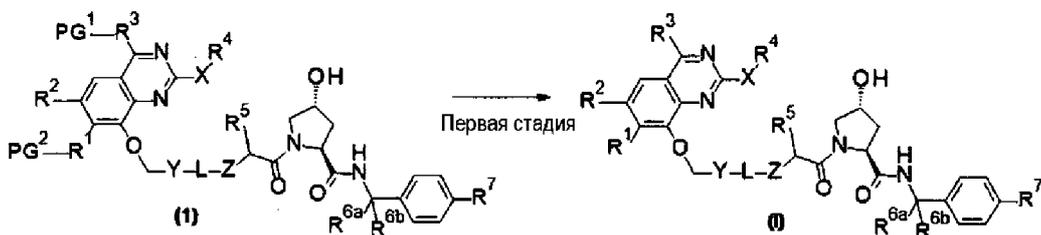
Кроме того, пролекарство соединения формулы (I) может быть получено путем введения специальной группы в процессе от исходного вещества до промежуточного соединения, как и для указанной выше защитной группы, или путем дальнейшего проведения реакции с использованием полученного соединения формулы (I). Эту реакцию можно провести, путем применения способа, известного специалисту в данной области, такой как обычная этерификация, амидирование или дегидрирование.

Типичный способ получения соединения формулы (I) будет описан ниже. Способ получения также может быть осуществлен со ссылкой на ссылку, приложенную к описанию. Следует отметить, что способ получения по настоящему изобретению не ограничивается примерами, описанными ниже.

[0044] В данном описании иногда используются следующие сокращения.

DMF: N,N-диметилформамид, DMAc: N,N-диметилацетамид, THF: тетрагидрофуран, MeCN: ацетонитрил, MeOH: метанол, EtOH: этанол, DOX: 1,4-диоксан, DMSO: диметилсульфоксид, TEA: триэтиламин, DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин, tBuOK : трет-бутоксид калия, PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид ·дихлорметан, Pd/C: палладий на углеводе.

[0045] (Способ получения 1)



(В формуле, PG<sup>1</sup> представляет собой защитную группу, и PG<sup>2</sup> представляет собой защитную группу или атом водорода.)

[0046] Соединение формулы (I) можно получить, подвергая соединение (1) реакции удаления защитных групп. В настоящем описании примеры защитной группы включают трет-бутоксикарбонильную группу, бензильную группу, трифенилметильную группу, бензилоксикарбонильную группу, трет-бутил(диметил)силильную группу, (триметилсилил)этоксиметильную группу, трифторацетильную группу, аллильную группу, тетрагидро-2Н-пиран-2-ильную группу и метоксиметильную группу.

Эту реакцию проводят при перемешивании, при охлаждении до нагревания с обратным холодильником, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Используемый в настоящем описании растворитель особо не ограничен, и примеры его включают спирт, такой как MeOH или EtOH, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол или ксилол, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или хлороформ, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, THF, DOX или 1,2-диметоксиэтан, DMF, DMSO, этилацетат, MeCN, или воду, и их смесь. Реагент для удаления защиты выбирают в зависимости от типа защитной группы, и его примеры включают, но не ограничиваются этим, основание, такое как водный раствор гидроксида натрия, водный раствор гидроксида калия или водный раствор гидроксида лития, кислоту, такую как хлористоводородная кислота или трифторуксусная кислота, и тетра-н-бутиламмоний фторид. Проведение реакции в присутствии триизопропилсилана иногда является предпочтительным для плавного протекания реакции.

Например, в качестве ссылки на эту реакцию можно привести следующее.

P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 5th edition, John Wiley & Sons Inc., 2014

Обратите внимание, что когда соединение (1) в качестве исходного вещества имеет аксиальную хиральность, для этой реакции можно использовать стереоизомер, который получают путем однократного разделения соединения (1).

Кроме того, соединение формулы (I) или его промежуточное соединение иногда имеет аксиальную хиральность и его получают в виде смеси диастереомеров, и каждый диастереомер можно выделить путем разделения с использованием обычной операции разделения, например, колоночной хроматографии с ОДС или колоночной хроматографии с силикагелем.

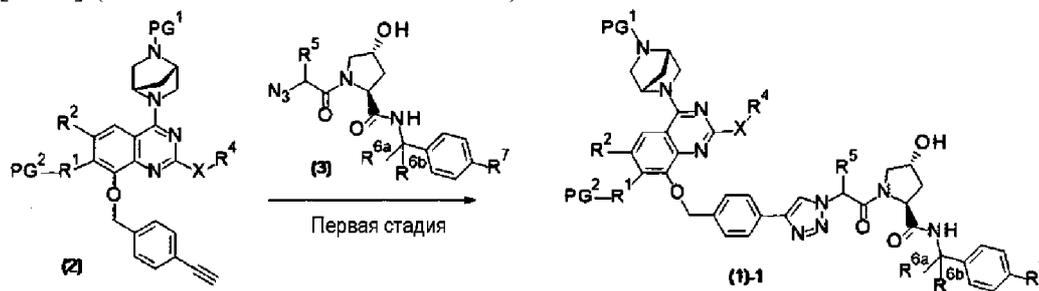
[0047] Подвергая соединение формулы (I) следующей операции, можно получить гидрохлоридную соль соединения формулы (I).

Соединение формулы (I) растворяют в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и MeOH, добавляют хлороводород (4М раствор DOX, 10 эквивалентов) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивают при охлаждении на бане со льдом в течение 30 минут. Эту реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, к полученному остатку добавляют диэтиловый эфир и полученное твердое вещество фильтруют и сушат при пониженном давлении с получением хлористоводородной соли соединения формулы (I).

[0048] Подвергая хлористоводородную соль соединения формулы (I) следующей операции, можно получить свободную форму соединения формулы (I).

Хлористоводородную соль соединения формулы (I) очищают колоночной хроматографии с ОДС (MeCN/0,1% водный раствор муравьиной кислоты), фракции, содержащие целевое соединение, собирают и подщелачивают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и затем раствор экстрагируют CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5/1). Объединенный органический слой сушат над безводным сульфатом натрия и раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывают диэтиловым эфиром и сушат при пониженном давлении с получением соединения формулы (I).

[0049] (Синтез исходного вещества 1)



[0050] Способ получения представляет собой первый способ получения соединения (1)-1, включенного в исходное соединение (1).

[0051] (Первая стадия)

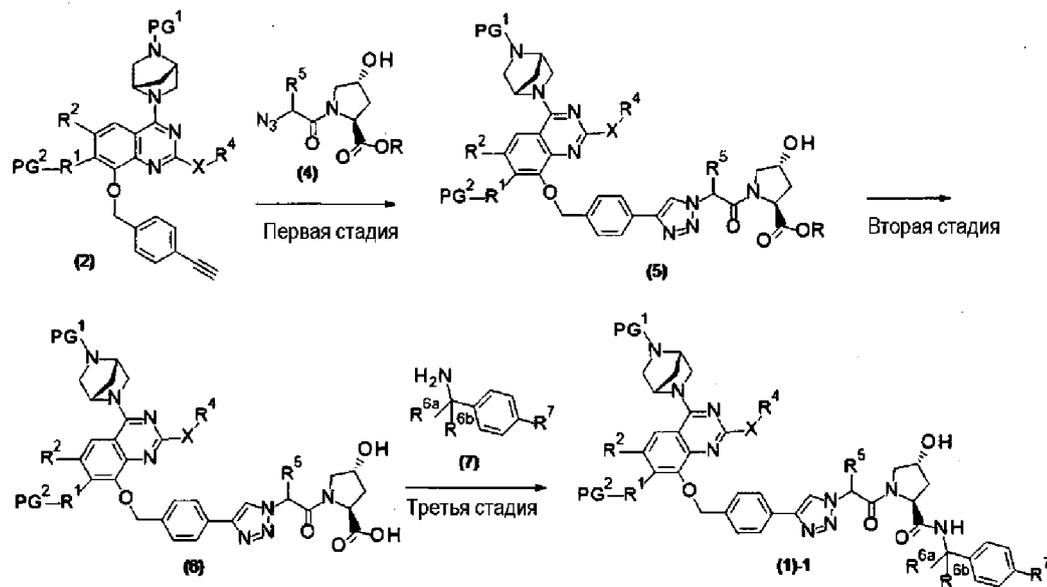
Эта стадия представляет собой способ получения соединения (1)-1 путем реакции циклоприсоединения соединения (2) и соединения (3).

В этой реакции соединение (2) и соединение (3) используются в равном количестве или с одним из соединений в большем количестве, и смесь соединений перемешивают предпочтительно в присутствии соли меди, еще более предпочтительно в присутствии соли меди и восстановителя, в неактивном для реакции растворителе или без растворителя, при от охлаждения до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0°C до 100°C, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя, используемого в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или хлороформ, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол или ксилол, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, THF, DOXили 1,2-диметоксиэтан, DMF, DMSO, этилацетат, MeCN, tBuOH, вода и их смесь. Примеры соли меди включают CuI, CuSO<sub>4</sub> и CuOTf. Примером восстановителя является аскорбат натрия. Проведение реакции в присутствии TEA, DIPEA, N-метилморфолина (NMM), 2,6-лутидина, трис[(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (ТВТА), или тому подобное, иногда является предпочтительным для плавного протекания реакции.

[Ссылка на источник]

Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, p.2596-2599.

[0052] (Синтез исходного вещества 2)



(В формулах R представляет собой C<sub>1-3</sub> алкильную группу.)

[0053] Этот способ получения представляет собой второй способ получения соединения (1)-1, включенного в исходное соединение (1).

[0054] (Первая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (5) путем реакции циклоприсоединения соединения (2) и соединения (4).

Условия реакции такие же, как на первой стадии синтеза исходного вещества 1.

[0055] (Вторая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (6) путем гидролиза соединения (5).

Эту реакцию осуществляют путем перемешивании соединения (5) при от охлаждения до нагревания с обратным холодильником, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя, используемого в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, спирт, ацетон, N,N-диметилформамид и тетрагидрофуран. Кроме того, для реакции иногда подходит смешанный растворитель из вышеуказанного растворителя и воды. Примеры реагента гидролиза включают, но не ограничиваются ими, водный раствор гидроксида натрия, водный раствор гидроксида калия и гидроксид триметилолова.

Например, в качестве ссылки на эту реакцию можно привести следующее.

The Chemical Society of Japan, "Jikken Kagaku Koza (lectures on experimental chemistry) (5th edition)", Vol. 16 (2005) (Maruzen)

Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, p.1378-1382.

[0056] (Третья стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (1)-1 путем реакции амидирования соединения (6) и соединения (7).

В этой реакции соединение (6) и соединение (7) используются в равном количестве

или с одним из них в большем количестве, смесь соединений перемешивается в присутствии конденсирующего средства, в неактивном для реакции растворителе, в условиях от охлаждения до нагревания, предпочтительно при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ , обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя включают, но не ограничиваются ими, ароматический углеводород, такой как толуол, простой эфир, такой как THF или DOX, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, спирт, N,N-диметилформамид, DMSO, этилацетат, MeCN, и их смесь. Примеры конденсирующего средства включают (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (HATU), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид или его гидрохлорид, N,N'-дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) и дифенилфосфорилазид (DPPA). Иногда для реакции предпочтительно использовать добавку (например, 1-гидроксибензотриазол). Проведение реакции в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA или NMM, или неорганического основания, такого как карбонат калия, карбонат натрия или гидроксид калия, иногда является предпочтительным для плавного протекания реакции.

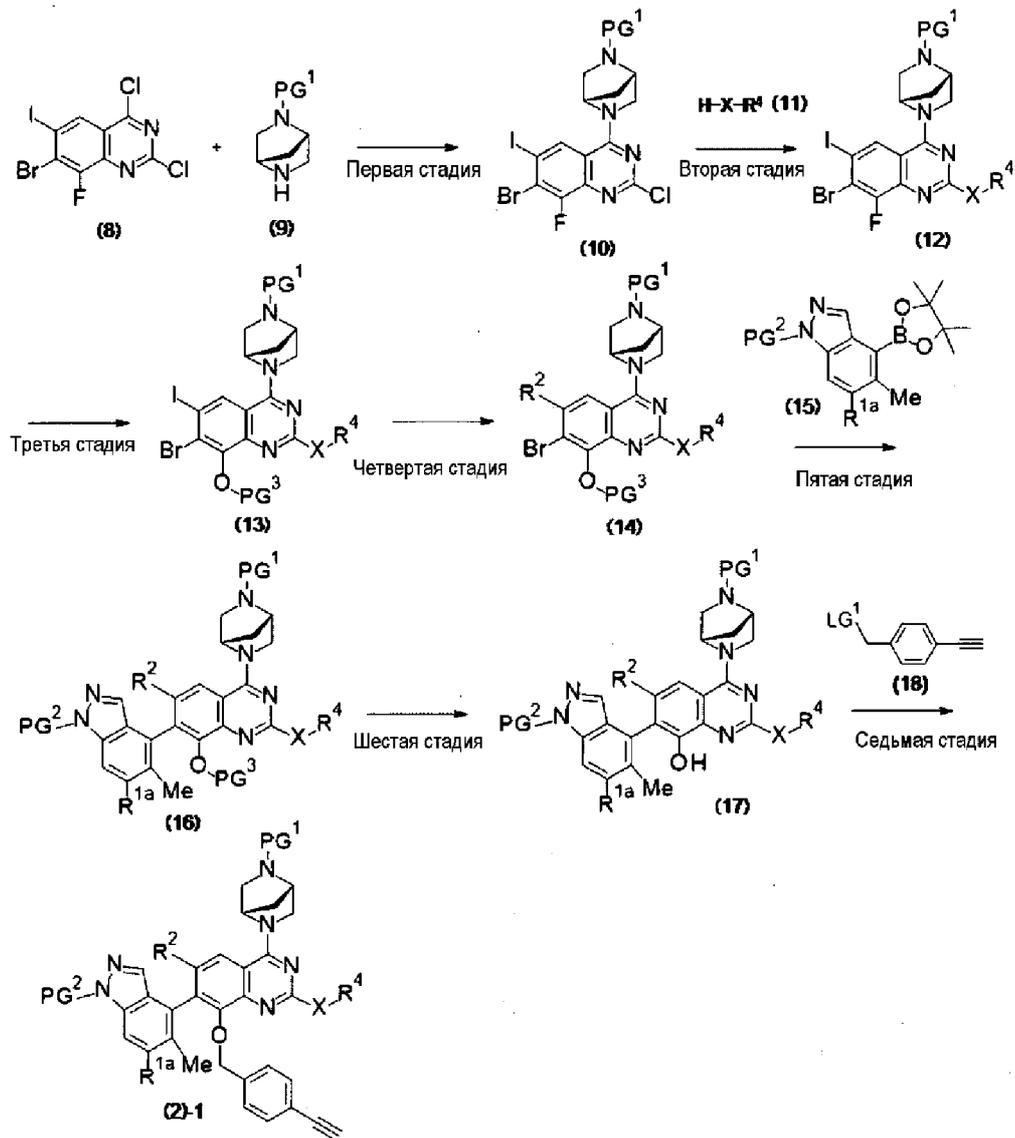
Альтернативно можно использовать способ, в котором соединение (6) превращают в реакционноспособное производное, которое затем подвергают реакции ацилирования. Примеры реакционноспособного производного карбоновой кислоты включают продукт кислотного галогенирования, полученный путем реакции с галогенирующим агентом, таким как оксихлорид фосфора или тионилхлорид, смешанный ангидрид кислоты, полученный путем реакции с изобутилхлорформиатом, и активный сложный эфир, полученный путем конденсации с 1-гидроксибензотриазолом или тому подобным. Реакция такого реакционноспособного производного и соединения (7) может быть осуществлена в неактивном для реакции растворителе, таком как галогенированный углеводород, ароматический углеводород, или простой эфир, в условиях от охлаждения до нагревания, предпочтительно при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ .

[Ссылка на источник]

S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd edition, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan, "Jikken Kagaku Koza (lectures on experimental chemistry (5th edition)", Vol. 16 (2005) (Maruzen)

[0057] (Синтез исходного вещества 3)



(В формуле  $PG^3$  представляет собой защитную группу, и  $LG^1$  представляет собой уходящую группу.)

[0058] Этот способ получения является первым способом получения исходного соединения (2)-1.

[0059] (Первая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (10) путем реакции ипсо-замещения соединения (8) и соединения (9).

В этой реакции соединение (8) и соединение (9) используются в равном количестве или с одним из них в большем количестве, и смесь соединений перемешивают в неактивном для реакции растворителе или без растворителя, в условиях от охлаждения до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от  $0^\circ C$  до  $80^\circ C$ , обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя, используемого в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или хлороформ, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол или ксилол, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, THF, DOX или 1,2-

диметоксиэтан, DMF, DMAc, DMSO, этилацетат, MeCN, и их смесь. Проведение реакции в присутствии органического основания, такого как TEA, DIPEA, N-метилморфолин (NMM), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO) или tBuOK, или неорганического основания, такого как гидроксид натрия, карбонат калия, карбонат натрия или карбонат цезия, иногда является предпочтительным для плавного протекания реакции.

[0060] (Вторая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (12) путем реакции ипсо-замещения соединения (10) и соединения (11).

Условия реакции такие же, как на первой стадии синтеза исходного вещества 3.

[0061] (Третья стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (13) путем реакции ипсо-замещения соединения (12) и PG<sup>3</sup>-ОН.

Примеры используемого в настоящем документе PG<sup>3</sup>-ОН включают бензиловый спирт и п-метоксибензиловый спирт.

Условия реакции такие же, как на первой стадии синтеза исходного вещества 3.

[0062] (Четвертая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (14) путем реакции сочетания Сузуки соединения (13) и производного бороновой кислоты, содержащего группу R<sup>2</sup>. Примеры производного бороновой кислоты, используемого в настоящем документе, включают, но не ограничиваются этим, бороновую кислоту, сложный эфир бороновой кислоты, пинаколовый эфир бороновой кислоты, триолборатную соль и соль трифторборной кислоты.

В этой реакции соединение (13) и производное бороновой кислоты, содержащее группу R<sup>2</sup>, используются в равном количестве или с одним из них в большем количестве, и смесь соединений перемешивают в неактивном для реакции растворителе, в присутствии основания и палладиевого катализатора от комнатной температуры до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 20°C до 140°C, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры растворителя, используемого в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или хлороформ, ароматический углеводород, такой как бензол, толуол или ксилол, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, THF, DOX или 1,2-диметоксиэтан, спирт, такой как MeOH, EtOH, изопропиловый спирт, бутанол или амиловый спирт, DMF, DMSO, MeCN, 1,3-диметилимидазолидин-2-он, воду, и их смесь. Примеры основания включают неорганические основания, такие как трикалийфосфат, карбонат натрия, карбонат калия и гидроксид натрия. Примеры палладиевого катализатора включают тетраакис(трифенилфосфин)палладий, бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид · дихлорметана аддукт, (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он/палладий (3:2), и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат. Проведение реакции в присутствии лиганда,

такого как дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин или дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, иногда является предпочтительным для плавного протекания реакции. Кроме того, нагревание смеси с помощью микроволнового излучения иногда является предпочтительным для плавного протекания реакции.

[Ссылка на источник]

J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p.4685-4696

[0063] (Пятая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (16) путем реакции сочетания Сузуки соединения (14) и соединения (15).

Условия реакции такие же, как на четвертой стадии синтеза исходного вещества 3.

[0064] (Шестая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (17) путем снятия защиты с помощью реакции каталитического гидрирования соединения (16).

Эту реакцию можно осуществить путем перемешивания соединения (16) в атмосфере водорода от нормального давления до повышенного давления, в неактивном для реакции растворителе, таком как MeOH, EtOH или этилацетат, в присутствии металлического катализатора, в условиях от охлаждения до нагревания, предпочтительно при комнатной температуре, в течение от 1 часа до 5 дней. В качестве металлического катализатора используется палладиевый катализатор, такой как Pd/C или палладиевая чернь, платиновый катализатор, такой как платиновая пластина или оксид платины, или никелевый катализатор, такой как восстановленный никель или никель Ренея.

[0065] (Седьмая стадия)

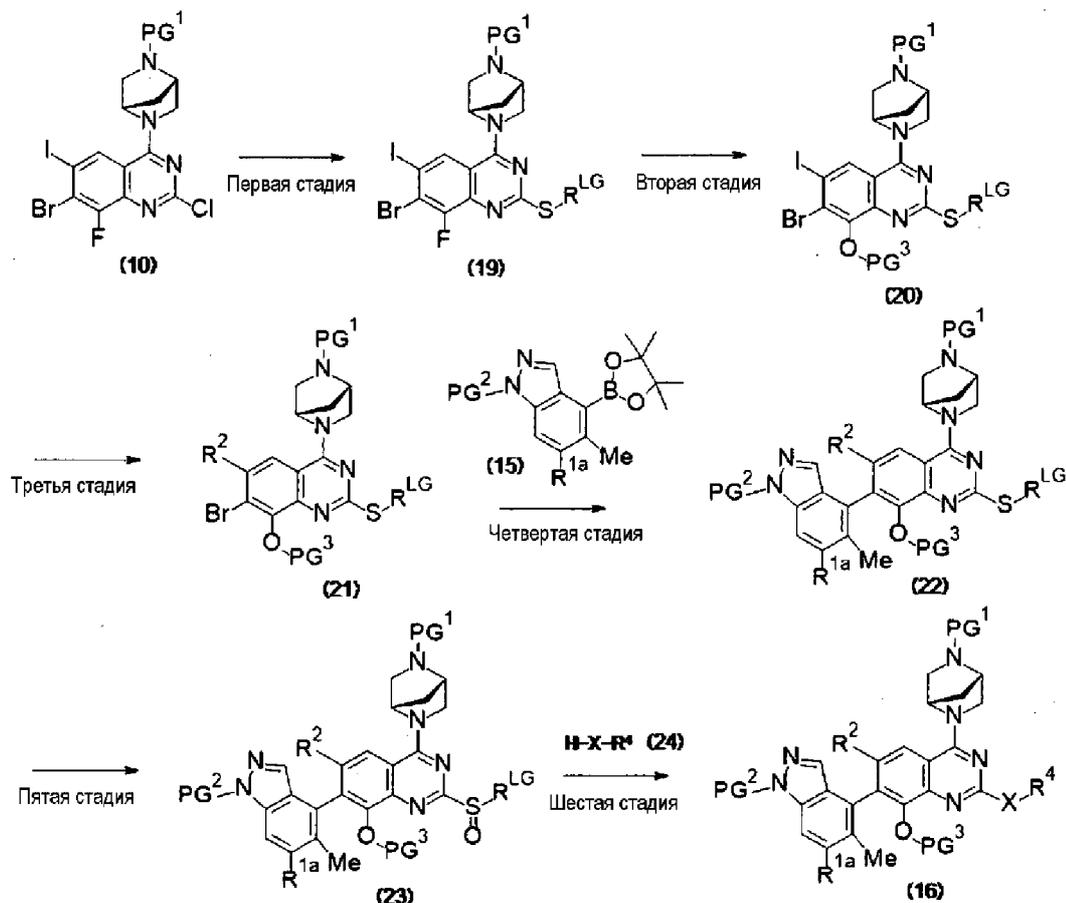
Эта стадия представляет собой способ получения соединения (2)-1 путем реакции соединения (17) и соединения (18).

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия смеси соединения (17) и соединения (18) в равном количестве или с одним его соединением в большем количестве в присутствии основания, в неактивном для реакции растворителе, при от охлаждения до нагревания с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0°C до 80°C, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Растворитель, используемый в настоящем документе, особо не ограничен, и его примеры включают ароматический углеводород, такой как бензол, толуол или ксилол, спирт, такой как MeOH или EtOH, простой эфир, такой как диэтиловый эфир, THF, DOX или 1,2-диметоксиэтан, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан или хлороформ, DMF, DMSO, этилацетат, MeCN, и их смесь. Примеры основания включают, но не ограничиваются ими, органическое основание, такое как TEA, DIPEA, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, н-бутиллитий или tBuOK, и неорганическое основание, такое как гидроксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или гидроксид натрия. Иногда выгодно проводить реакцию в присутствии катализатора межфазного переноса, такого как хлорид тетра-н-бутиламмония.

Например, в качестве ссылки на эту реакцию можно привести следующее.

The Chemical Society of Japan, "Jikken Kagaku Koza (lectures on experimental chemistry)", 5th edition, Vol. 14, Maruzen, 2005

[0066] (Синтез исходного вещества 4)



(В формуле  $R^{LG}$  представляет собой  $C_{1-12}$  алкильную группу.)

[0067] Этот способ получения представляет собой второй способ получения соединения исходного соединения (16).

[0068] (Первая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (19) путем реакции ипсо-замещения соединения (10) и  $R^{LG}-SH$ . Примеры  $R^{LG}-SH$ , используемого в настоящем документе, включают  $C_{1-12}$  алкилтиолы, например, этантиол и додекантиол.

Условия реакции такие же, как на первой стадии синтеза исходного вещества 3.

[0069] (Вторая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (20) путем реакции ипсо-замещения соединения (19) и  $PG^3-OH$ . Примеры  $PG^3-OH$ , используемого в настоящем документе, включают бензиловый спирт и п-метоксибензиловый спирт.

Условия реакции такие же, как на первой стадии синтеза исходного вещества 3.

[0070] (Третья стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (21) путем реакции сочетания Сузуки соединения (20) и производного бороновой кислоты, содержащего группу  $R^2$ .

Условия реакции такие же, как на четвертой стадии синтеза исходного вещества 3.  
[0071] (Четвертая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (22) путем реакции сочетания Сузуки соединения (21) и соединения (15).

Условия реакции такие же, как на четвертой стадии синтеза исходного вещества 3.  
[0072] (Пятая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (23) путем реакции окисления соединения (22).

В этой реакции соединение (22) обрабатывают окисляющим веществом в равном количестве или избыточном количестве в неактивном для реакции растворителе, в условиях от охлаждения до нагревания, предпочтительно при температуре от  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $80^{\circ}\text{C}$ , обычно в течение от 0,1 часа до 3 дней. В этой реакции целесообразно использовать окисление м-хлорпербензойной кислотой, пербензойной кислотой, надуксусной кислотой, гипохлоритом натрия или перекисью водорода. Примеры растворителя включают ароматический углеводород, простой эфир, галогенированный углеводород, такой как дихлорметан, DMF, DMSO, этилацетат, MeCN, и их смесь. Другие примеры окисляющего вещества включают гидропероксид кумола, оксон, активный диоксид марганца, хромовую кислоту, перманганат калия и периодат натрия.

[Ссылка на источник]

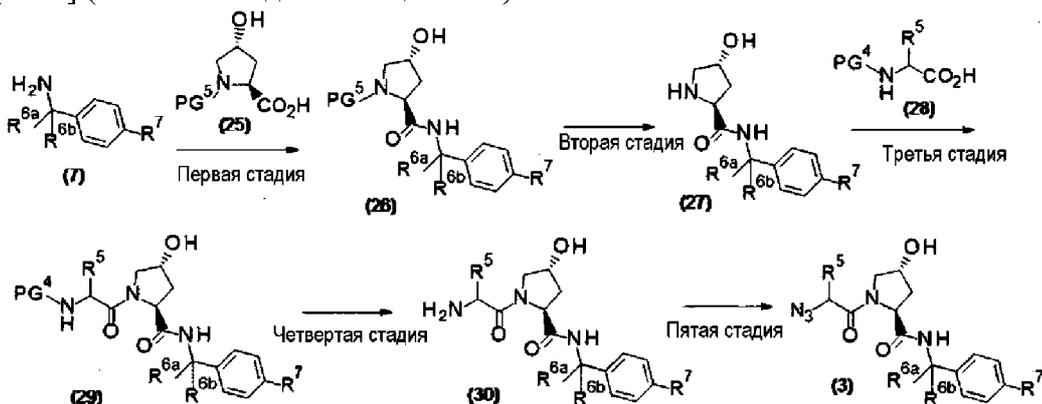
The Chemical Society of Japan, "Jikken Kagaku Koza (lectures on experimental chemistry)", 5th edition, Vol. 17, Maruzen, 2005

[0073] (Шестая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (16) путем реакции ипсо-замещения соединения (23) и соединения (24).

Условия реакции такие же, как на первой стадии синтеза исходного вещества 3.

[0074] (Синтез исходного вещества 5)



(В формуле  $\text{PG}^4$  и  $\text{PG}^5$  представляют собой защитную группу.)

[0075] Этот способ получения представляет собой способ получения исходного соединения (3).

[0076] (Первая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (26) путем реакции

амидирования соединения (7) и соединения (25).

Условия реакции такие же, как на третьей стадии синтеза исходного вещества 2.

[0077] (Вторая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (27) путем реакции удаления защитных групп соединения (26).

Условия реакции такие же, как на стадии, описанной в способе получения 1.

[0078] (Третья стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (29) путем реакции амидирования соединения (27) и соединения (28).

Условия реакции такие же, как на третьей стадии синтеза исходного вещества 2.

[0079] (Четвертая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (30) путем реакции удаления защитных групп соединения (29).

Условия реакции такие же, как на стадии, описанной в способе получения 1.

[0080] (Пятая стадия)

Эта стадия представляет собой способ получения соединения (3) путем реакции соединения (30) и реагента для диазопереноса.

В этой реакции соединение (30) обрабатывают реагентом для диазопереноса в равном количестве или в избыточном количестве в неактивном для реакции растворителе, в условиях от охлаждения до нагревания, предпочтительно при температуре от 0°C до 50°C, обычно от 0,1 часа до 3 дней. Примеры реагента для диазопереноса включают, но не ограничиваются ими, трифторметансульфонилазид, имидазол-1-сульфонилазид или его соль и 2-азидо-1,3-диметилимидазолиний гексафторфосфат (ADMP). Проведение реакции в присутствии органического основания, такого как TEA, 4-диметиламинопиридин (DMAP) или 2,6-лутидин, и каталитического количества соли меди, такой как CuSO<sub>4</sub>, иногда является предпочтительным. Примеры растворителя включают галогенированный углеводород, такой как THF или дихлорметан, MeCN, спирт, воду, и их смесь.

[Ссылка на источник]

J. Org. Chem. 2012, 77, p.1760-1764

Nature 2019, 574, p.86-89

Org. Biomol. Chem. 2014, 12, p.4397-4406

[0081] Соединение формулы (I) выделяют и очищают в виде свободного соединения или его соли, гидрата, сольвата или кристаллического полиморфного вещества. Соль соединения формулы (I) также можно получить, подвергая соединение реакции солеобразования, которая является обычным способом.

Выделение и очистку осуществляют путем применения обычных химических операций, таких как экстракция, фракционная кристаллизация или различные типы фракционной хроматографии.

Различные типы изомеров можно получить, выбрав подходящее исходное соединение, или можно разделить, используя разницу в физико-химических свойствах

между изомерами. Например, оптический изомер можно получить с помощью обычного способа оптического разделения рацемата (например, фракционная кристаллизация для превращения рацемата в соль диастереомера с помощью оптически активного основания или кислоты или хроматография с использованием хиральной колонки) и также может быть получен из соответствующего оптически активного исходного соединения.

[0082] Соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать для лечения колоректального рака и/или рака легких, в частности, рака, положительного на мутантный KRAS G12D.

[0083] Фармацевтическая композиция, которая содержит одно, или два, или более соединений формулы (I) или их солей в качестве активных ингредиентов, может быть получена обычно используемым способом с использованием эксципиента, обычно используемого в данной области, то есть фармацевтического эксципиента или фармацевтического носителя.

Введение может представлять собой либо пероральное введение с помощью таблетки, пилюли, капсулы, гранулы, порошка, жидкости или другого средства, либо парентеральное введение с помощью внутрисуставной, внутривенной, внутримышечной или другой инъекции, средства для трансмукозального введения или лекарственной формы для ингаляции.

[0084] В качестве твердой композиции для перорального применения используют таблетку, порошок, гранулы или другое средство. В такой твердой композиции один, два или более активных ингредиентов смешаны по меньшей мере с одним неактивным эксципиентом. Композиция может содержать неактивную добавку, например, скользящее вещество, разрыхлитель, стабилизатор, средство, способствующее растворению, согласно обычному способу. При необходимости таблетка или пилюля могут быть покрыты сахарной оболочкой или пленкой, растворимой в желудке или кишечнике.

Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемую эмульсию, раствор, суспензию, сироп или эликсир и содержат обычно используемый неактивный разбавитель, например, очищенную воду или EtOH (этанол). Жидкая композиция может содержать, помимо неактивного разбавителя, вспомогательное вещество, такое как солюбилизатор, смачивающее вещество или суспендирующий агент, подсластитель, корригент, ароматизирующее вещество или консервант.

[0085] Инъекционные средства для парентерального введения включают стерильный водный или неводный раствор, суспензию или эмульсию. Примеры водного растворителя включают дистиллированную воду для инъекций или физиологический раствор. Примером неводного растворителя является спирт, такой как EtOH. Такая композиция может дополнительно содержать изотонизирующее средство, консервант, смачивающее вещество, эмульгатор, диспергирующее вещество, стабилизатор или растворитель. Эти композиции стерилизуют, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, введения микробицида или облучения. Кроме того, такая композиция может быть получена в виде стерильной твердой композиции, которую перед

использованием растворяют или суспендируют в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекций.

[0086] Средство для трансмукозального введения, такое как средство для ингаляции или трансназальное средство, используются в твердой, жидкой или полутвердой форме и могут быть получены обычным известным способом. Например, можно соответствующим образом добавить известный эксципиент и, кроме того, модификатор pH, консервант, поверхностно-активное вещество, скользящее вещество, стабилизатор, загуститель и тому подобное. Введение можно осуществлять с использованием соответствующего устройства для ингаляции или инсуффляции. Например, средство можно вводить с использованием известного устройства, такого как дозирующее и вводящее ингаляционное устройство или распылитель, в виде одного соединения или в форме порошка полученной смеси, или в виде раствора или суспензии в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Ингалятор сухого порошка или тому подобное может быть предназначен для однократного введения или многократного введения, и можно использовать сухой порошок или капсулу, содержащую порошок. Альтернативно, средство можно использовать в форме аэрозольного распылителя под давлением или тому подобного, используя соответствующий эжекторное средство, например, подходящий газ, такой как хлорфторалкан или диоксид углерода.

[0087] В случае обычного перорального введения суточная доза составляет примерно 0,001-100 мг/кг массы тела, предпочтительно 0,1-30 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно 0,1-10 мг/кг массы тела, и дозу вводят единожды или делят на два-четыре приема в течение дня. В случае внутривенного введения суточная доза составляет примерно 0,0001-10 мг/кг массы тела и вводится единожды или делится на несколько приемов в день. Кроме того, суточная доза средства для трансмукозального введения составляет примерно 0,001-100 мг/кг массы тела и вводится единожды или делится на несколько приемов в день. Дозу подбирают соответствующим образом в зависимости от индивидуального случая, с учетом симптома, возраста, пола и тому подобное.

[0088] В зависимости от пути введения, лекарственной формы, места введения и типов эксципиента и добавки фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 0,01-100% масс., в варианте осуществления 0,01-50% масс., одного или более соединений формулы (I) или их солей, которые являются активными ингредиентами.

[0089] Соединение формулы (I) можно использовать в комбинации с различными терапевтическими средствами или профилактическими средствами при заболевании, при котором считается, что соединение формулы (I) обладает эффективностью. Комбинированное применение может представлять собой одновременное введение или раздельное введение либо последовательно, либо с желаемым интервалом. Препарат для одновременного введения может представлять собой в средство в одной лекарственной форме или может быть составлен раздельно.

#### Примеры

[0090] Способ получения соединения формулы (I) будет описан более подробно

ниже на основе примеров. Обратите внимание, что настоящее изобретение не ограничивается соединениями, описанными в следующих примерах. Способы получения исходных соединений также показаны на примерах получения. Способ получения соединения формулы (I) не ограничивается только способами получения конкретных примеров, описанных ниже, и соединение формулы (I) также может быть получено комбинацией способов получения или способом, который очевиден для специалиста в данной области.

[0091] Следует отметить, что в этом описании соединение иногда называют с использованием программы присвоения названия, такой как ACD/Name (зарегистрированное торговое название, Advanced Chemistry Development, Inc.).

[0092] Для удобства концентрация моль/л обозначена как М. Например, 1 М водный раствор гидроксида натрия означает водный раствор гидроксида натрия с концентрацией 1 моль/л.

[0093] Пример получения 1

Смесь 7-бром-2,4-дихлор-8-фтор-6-иодхиназолина (100 г), DOX (1000 мл) и THF (500 мл) охлаждали на бане со льдом, затем добавляли DIPEA (240 мл) и трет-бутил-(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (48 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, и затем концентрировали при пониженном давлении до тех пор, пока общий объем раствора не стал примерно 400 мл. К полученному раствору добавляли смешанный растворитель (гексан/этилацетат=4/1, 1000 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (123 г) в виде твердого вещества.

[0094] Пример получения 2

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-(7-бром-2-хлор-8-фтор-6-йодиназолин-4-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (30 г), тетрагидро-2H-пиран-4-ола (15,0 мл), DMF (150 мл), THF (100 мл) и DABCO (1,15 г) добавляли карбонат цезия (50,3 г) при перемешивании при комнатной температуре, в атмосфере аргона, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли примерно 1 кг ледяной воды и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении в течение ночи с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{7-бром-8-фтор-6-йод-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (32,8 г) в виде твердого вещества.

[0095] Пример получения 5

В токе аргона, к смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{7-бром-8-фтор-6-йод-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (11,9 г), бензиловый спирт (2,37 г) и THF (40 мл) добавляли tBuOK (2,54 г) при охлаждении на бане

со льдом, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли ледяную воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония, смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом магния. Раствор концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли смешанный растворитель гексан/этилацетат (6/1). Смесь перемешивали некоторое время и выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, и сушили с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-7-бром-6-йод-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (11,8 г) в виде твердого вещества.

[0096] Пример получения 8

В атмосфере аргона, смесь трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-7-бром-6-йод-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (5,47 г), MeCN (88 мл), DOX (10 мл), воды (22 мл), циклопропилбороновой кислоты (1,27 г), трикалийфосфата (5,67 г) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 мг) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После того как реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, раствор концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия и смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-7-бром-6-циклопропил-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (3,8 г) в виде пенообразного твердого вещества.

[0097] Пример получения 11

Смесь трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-7-бром-6-циклопропил-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (3,15 г), 6-фтор-5-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (1,92 г), трикалийфосфата (4,1 г), дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфина (0,12 г), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфоната (0,2 г), DOX (40 мл) и воды (8 мл) дегазировали и заменяли аргоном при перемешивании при комнатной температуре, и затем, смесь перемешивали при 100°C в течение 2,5 часов в атмосфере аргона. К реакционной смеси добавляли воду (примерно 150 мл), которую охлаждали до комнатной температуры, и смесь экстрагировали этилацетатом. После сушки органического слоя над безводным сульфатом магния, нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель, гексан/этилацетат), и получали фракции, соответственно, содержащие (1) низкополярную диастереомерную смесь (пик-1 и пик-2; пик-1 и пик-2 имели одинаковую аксиальную хиральность) и (2) высокополярную диастереомерную смесь (пик-3 и пик-4; пик-3 и пик-4 имели одинаковую аксиальную хиральность). Из этих фракций собирали фракции,

содержащие низкополярную диастереомерную смесь (пик-1 и пик-2, одинаковая аксиальная хиральность) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,42 г) в виде пенообразного твердого вещества. Кроме того, собирали фракции, содержащие высокополярную диастереомерную смесь (пик-3 и пик-4, одинаковая аксиальная хиральность) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,37 г) в виде пенообразного твердого вещества.

[0098] Пример получения 14

К раствору MeOH (200 мл) трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (10 г), который представлял собой низкополярную диастереомерную смесь, полученную в примере получения 11, добавляли 10% Pd/C (50% влажный, 2 г), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-гидрокси-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (8,11 г) в виде пенообразного твердого вещества.

[0099] Пример получения 22

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-гидрокси-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (7,48 г), DMF (70 мл) и 1-(хлорметил)-4-этинилбензола (1,9 г) добавляли карбонат цезия (6,2 г) при перемешивании при комнатной температуре, и смесь перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 2 часов. К реакционной смеси, которой давали остыть до комнатной температуры, добавляли ледяную воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Затем, нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель, гексан/этилацетат), и полученное твердое вещество фильтровали с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-8-[(4-этинилфенил)метокси]-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (8,12 г) в виде пенообразного твердого вещества.

## [0100] Пример получения 32

К раствору  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 мл) трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-2-(додецилсульфинил)-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,3 г) добавляли м-хлорпербензойную кислоту (примерно содержание воды около 30%, 358 мг) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. При охлаждении на бане со льдом, к реакционной смеси добавляли 10% водный раствор тиосульфата натрия и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Водный слой и органический слой разделяли, и полученный водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-2-(додекан-1-сульфинил)-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,32 г) в виде масла.

## [0101] Пример получения 34

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-2-(додекан-1-сульфинил)-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,32 г), DMAc (15 мл) и 4-этил-3-гидроксипиридина (525 мг) добавляли карбонат цезия (1,9 г) и DABCO (160 мг) при комнатной температуре и в атмосфере азота, смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов и при 100°C в течение 2 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и затем сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-2-[(4-этилпиридин-3-ил)окси]-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (774 мг) в виде масла.

## [0102] Пример получения 40

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-8-[(4-этинилфенил)метокси]-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (4,24 г), (4R)-1-[(2S)-2-азидо-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (2,30 г), аскорбата натрия (1,45 г), трет-бутилового спирта (35 мл), THF (35 мл) и воды (35 мл) добавляли безводный сульфат меди(II) (389 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляли этилацетат и воду и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (5,62 г) в виде твердого вещества.

[0103] Пример получения 51

В атмосфере аргона, к смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(1-{[2-(триметилсилил)этокси]карбонил} пиперидин-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (1,1 г), THF (22 мл) и тетра-н-бутиламмония фторида (1M раствор THF, 2,57 мл) добавляли уксусную кислоту (90 мкл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 60°C в течение 15 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь разделяли на слои. Водный слой экстрагировали этилацетатом/метанолом (10/1), и объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель, CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (951 мг) в виде твердого вещества.

[0104] Пример получения 52

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (250 мг), оксетан-3-она (43 мг) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (122 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5/1), и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-

бутил-(1S,4S)-5-(6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-  
 {[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-  
 ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]}-1H-1,2,3-  
 триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[[1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]окси]хиназолин-4-ил)-  
 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (220 мг) в виде твердого вещества.

[0105] Пример получения 53

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-  
 1H-индазол-4-ил]-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-  
 1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]}-1H-  
 1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(пиперидин-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-  
 диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (250 мг), 2,2-  
 дифторэтилтрифторметансульфоната (124 мг) и MeCN (3 мл) добавляли DIPEA (99 мкл)  
 при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение  
 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали  
 хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-бутил-  
 (1S,4S)-5-(6-циклопропил-2-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси]-7-[6-фтор-5-  
 метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-[[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-  
 гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-  
 метил-1-оксобутан-2-ил]}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси]хиназолин-4-ил)-2,5-  
 диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (196 мг) в виде твердого вещества.

[0106] Пример получения 54

К раствору CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 мл) метил-(2S)-2-[5-(гидроксиметил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-  
 изоиндол-2-ил]-3-метилбутаноата (190 мг) добавляли тионилхлорид (500 мкл) в атмосфере  
 аргона при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при той же температуре в  
 течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к  
 полученному остатку добавляли DMF (7 мл), трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-  
 фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-гидрокси-2-[(оксан-4-  
 ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (450 мг) и карбонат  
 цезия (260 мг) при охлаждении на бане со льдом. Смесь перемешивали при 60°C в течение  
 ночи в атмосфере аргона. Реакционный раствор фильтровали через слой целита, и остаток  
 на целите промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении  
 и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной  
 силикагель, гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-  
 фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-((2-[(2S)-1-метокси-3-метил-1-  
 оксобутан-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]метокси)-2-[(оксан-4-  
 ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (670 мг) в виде  
 пенообразного твердого вещества.

[0107] Пример получения 56

К раствору MeOH (7 мл) трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-  
 (оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-((2-[(2S)-1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1-оксо-

2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил} метокси)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (670 мг) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1M, 2,5 мл) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре. При охлаждении на бане со льдом, хлористоводородную кислоту (1M, 2,5 мл) добавляли для нейтрализации смеси. Затем добавляли  $\text{CHCl}_3$  и воду для разделения смеси на слои, и водный слой экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, затем нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ), и затем снова очищали колоночной хроматографией с силикагелем (основной силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) с получением (2S)-2-{5-[(4-[(1S,4S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил}-3-метилбутановой кислоты (372 мг) в виде пенообразного твердого вещества.

[0108] Пример получения 61

К раствору 1, 2-дихлорэтана (60 мл) трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил}-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (3,97 г) добавляли гидроксид триметилолова(IV) (3,35 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли хлористоводородную кислоту (1M, 60 мл) и смесь экстрагировали  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (9/1). Органический слой промывали 1M хлористоводородной кислотой, и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) с получением (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(4-[(1S,4S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-L-пролина (3,26 г) в виде твердого вещества.

[0109] Пример получения 63

К смеси (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(4-[(1S,4S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-L-пролина (150 мг), 3-{4-[(1R)-1-амино-2-гидроксиэтил]фенил}-1,3-оксазолидин-2-он н-гидрохлорида (60 мг), DIPEA (70 мкл) и DMF (3 мл) добавляли HATU (70 мг) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при охлаждении на бане со льдом в течение 1 часа. К смеси добавляли воду, насыщенный водный раствор хлорида натрия и этилацетат, и водный слой отделяли.

Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил} карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (173 мг) в виде твердого вещества.

[0110] Пример получения 66

Смесь трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-7-бром-6-циклопропил-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (6,5 г), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (7,6 г), трифенилфосфина (0,53 г), ацетата калия (4,9 г), DOX (120 мл) и палладий ацетата (0,23 г) дегазировали и заменяли газообразным аргоном, и перемешивали при 115°C в течение ночи. Реакционный раствор, которому давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через слой целита, промывая слой целита небольшим количеством диоксана, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-[8-(бензилокси)-6-циклопропил-2-[(оксан-4-ил)окси]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (5,47 г) в виде пенообразного твердого вещества.

[0111] Пример получения 67

Трет-бутил-(1S,4S)-5-[8-(бензилокси)-6-циклопропил-2-[(оксан-4-ил)окси]-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолин-4-ил]-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (1,52 г), (3-бром-5-фтор-4-метилфенокси)(трет-бутил)ди(метил)силан (0,84 г), трикалийфосфат (1,85 г), дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,15 г), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (0,27 г), DOX (20 мл), и воду (4 мл) последовательно добавляли в колбу и при перемешивании смеси при комнатной температуре проводили операцию дегазации/замещения газообразным аргоном. Затем, смесь перемешивали в атмосфере аргона при 90°C в течение 5 часов. Смесь дополнительно перемешивали при 100°C в течение 7 часов. Реакционный раствор, которому давали остыть до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, и раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель, гексан/этилацетат) с получением фракций, содержащих, соответственно, (1) низкополярный диастереомер (пик-1) и (2) высокополярный диастереомер (пик-2). Из этих

фракций собирали фракции, содержащие низкополярный диастереомер (пик-1), с получением трет-бутил (1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-(3-фтор-5-гидрокси-2-метилфенил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (580 мг) в виде пенообразного твердого вещества. Кроме того, собирали фракции, содержащие высокополярный диастереомер (пик-2), с получением трет-бутил (1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-(3-фтор-5-гидрокси-2-метилфенил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (360 мг) в виде пенообразного твердого вещества.

[0112] Пример получения 68

В атмосфере азота, к раствору DMF (5 мл) трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-(3-фтор-5-гидрокси-2-метилфенил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (250 мг) добавляли карбонат цезия (180 мг) и хлор(метокси)метан (35 мкл) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. При охлаждении на бане со льдом, добавляли карбонат цезия (260 мг) и хлор(метокси)метан (50 мкл) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. После сушки органического слоя над безводным сульфатом магния, нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(1S,4S)-5-{8-(бензилокси)-6-циклопропил-7-[3-фтор-5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (186 мг) в виде масла.

[0113] Пример получения 69

В атмосфере аргона, к смеси трет-бутил-N-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (4,43 г), 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (4,67 г), карбоната калия (3,87 г), DOX (80 мл) и воды (8 мл) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,14 г), и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли этилацетат и смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель, гексан/этилацетат) с получением трет-бутил {(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}карбамата (3,74 г) в виде твердого вещества.

[0114] Пример получения 71

К раствору в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) и MeOH (25 мл) трет-бутил-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]карбамата (3,34 г) добавляли хлороводород (4M раствор DOX, 25,6 мл) при от -20 до -10°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2R)-2-амино-2-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этан-1-ол н-гидрохлорида (3,06 г) в виде твердого вещества.

## [0115] Пример получения 73

К смеси (2R)-2-амино-2-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этан-1-ол н-гидрохлорида (3,43 г), (4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-L-пролина (2,81 г) и DMF (40 мл) добавляли DIPEA (7,8 мл) при охлаждении на бане со льдом, и затем добавляли NATU (4,5 г) порциями при охлаждении на бане со льдом. Смесь перемешивали в течение 1 часа при охлаждении на бане со льдом и 1 час при комнатной температуре. При охлаждении на бане со льдом, добавляли воду, насыщенным водным раствором хлорида натрия и этилацетат, и водный слой экстрагировали этилацетатом, и затем экстрагировали этилацетатом/изопропиловым спиртом (9/1). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-бутил-(2S,4R)-2-((1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил)карбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,01 г) в виде масла.

## [0116] Пример получения 76

К раствору в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл) и MeOH (30 мл) трет-бутил-(2S,4R)-2-((1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил)карбамоил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (5,01 г) добавляли хлороводород (4M раствор DOX, 28 мл) при от -20 до -10°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (4R)-N-((1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил)-4-гидрокси-L-пролинамид н-гидрохлорида (4,71 г) в виде твердого вещества.

## [0117] Пример получения 79

К смеси (4R)-4-гидрокси-N-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил)-L-пролинамид н-гидрохлорида (3,81 г), N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина (2,16 г) и DMF (45 мл) добавляли DIPEA (6,2 мл), затем добавляли NATU (3,61 г) порциями при охлаждении на бане со льдом. Смесь перемешивали в течение 1 часа при охлаждении на бане со льдом и в течение 1 часа при комнатной температуре. При охлаждении на бане со льдом, добавляли воду, насыщенный водный раствор хлорида натрия и этилацетат, и водный слой экстрагировали этилацетатом, затем экстрагировали этилацетатом/изопропиловым спиртом (9/1). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валил-(4R)-4-гидрокси-N-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил)-L-пролинамида (4,43 г) в виде твердого вещества.

## [0118] Пример получения 83

К раствору в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл) и MeOH (35 мл) N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валил-

(4R)-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (4,43 г) добавляли хлороводород (4M раствор DOX, 20 мл) при от -20 до -15°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением L-валил-(4R)-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамид н-гидрохлорида (4,21 г) в виде твердого вещества.

[0119] Пример получения 88

К смеси L-валил-(4R)-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамид н-гидрохлорида (1,71 г), TEA (3,2 мл), THF (20 мл) и MeCN (20 мл) добавляли раствор MeCN (5 мл) 2-азидо-1,3-диметилимидазолия гексафторфосфат (1,06 г) по каплям в течение 10 минут и более при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при охлаждении на бане со льдом в течение 5 часов. Добавляли воду, насыщенный водный раствор хлорида натрия и этилацетат, и водный слой отделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением (4R)-1-[(2S)-2-азидо-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (1,07 г) в виде твердого вещества.

[0120] Пример получения 93

К смеси L-валин метиловый эфир гидрохлорида (1,96 г), MeCN (45 мл) и DIPEA (5 мл) добавляли метил 4-бром-2-(бромметил)бензоат (3,00 г) при охлаждении на водяной бане, и смесь медленно нагревали до 80°C, и перемешивали при 80°C в течение 2 дней. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли этилацетат и воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/этилацетат) с получением метил-(2S)-2-(5-бром-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3-метилбутаноата (2,86 г) в виде твердого вещества.

[0121] Пример получения 94

В атмосфере аргона, к смеси метил-(2S)-2-(5-бром-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-3-метилбутаноата (600 мг), калия (2-триметилсилил)-этоксиметилтрифторбората (876 мг), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (151 мг), карбоната натрия (390 мг), DOX (9 мл) и воды (1,8 мл) добавляли ацетат палладия (II) (41 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 130°C под микроволновым облучением в течение 4 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли этилацетат, и затем смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. К полученному фильтрату добавляли воду для разделения смеси на слои и органический слой промывали насыщенным водным раствором

хлорида натрия. После сушки органического слоя над безводным сульфатом натрия, нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основный силикагель, гексан/этилацетат) с получением продукта реакции сочетания (600 мг). К раствору  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,2 мл) полученного продукта реакции сочетания добавляли трифторукусную кислоту (2,1 мл) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основный силикагель, гексан/этилацетат) с получением метил-(2S)-2-[5-(гидроксиметил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил]-3-метилбутаноата (190 мг) в виде твердого вещества.

[0122] Пример получения 95

В атмосфере аргона, к смеси этил-3-метил-2-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаноата (190 мг), 4-бромбензилового спирта (100 мг),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 мг) и трикалийфосфата (227 мг) добавляли DOX (2 мл) и воду (0,4 мл), и смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом. Фильтрат разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением этил 2-{4-[4-(гидроксиметил)фенил]-1H-пиразол-1-ил}-3-метилбутаноата (157 мг) в виде маслянистого вещества.

[0123] Пример получения 96

В атмосфере аргона, к раствору THF (80 мл) 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (4,4 мл) добавляли н-бутиллитий (1,57 M раствор в гексане, 15,2 мл) по каплям при охлаждении на бане сухой лед- $\text{MeOH}$  ( $-78^\circ\text{C}$ ), и смесь перемешивали при охлаждении на бане со льдом в течение 1 часа (светло-желтый раствор). При охлаждении реакционной смеси на бане сухой лед- $\text{MeOH}$  добавляли раствор THF (20 мл) (3-бром-5-фторфенокси)(трет-бутил)ди(метил)силана (5,21 г) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси по каплям добавляли метилиодид (2,2 мл) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь перемешивали, повышая температуру до комнатной. Добавляли этилацетат и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением (3-бром-5-фтор-4-метилфенокси)(трет-бутил)ди(метил)силана (5,13 г) в виде масла.

[0124] Пример получения 97

К смеси трет-бутил-N-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (500 мг), N-метил-2-нитробензолсульфонамида (376 мг), три-н-бутилфосфина (0,51 мл), и THF (7 мл) добавляли 1,1'-азобис(N,N-диметилформамид) (353 мг) порциями при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и затем сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]карбамата (667 мг) в виде твердого вещества.

[0125] Пример получения 98

В атмосфере аргона, к смеси трет-бутил-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]этил]карбамата (665 мг), 4-метил-1,3-тиазола (235 мкл), ацетата калия (253 мг) и DMAc (13 мл) добавляли палладий(II) ацетат (29 мг), и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли этилацетат и воду, и нерастворимые вещества фильтровали через слой целита. Фильтрат разделяли на слои, водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-[(1R)-2-[метил(2-нитробензол-1-сульфонил)амино]-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамата (268 мг) в виде твердого вещества.

[0126] Пример получения 99

В атмосфере аргона, к смеси трет-бутил-[(1R)-2-[метил (2-нитробензол-1-сульфонил)амино]-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамата (130 мг), карбоната калия (84 мг) и DMF (1,3 мл) добавляли 4-трет-бутилбензолтиол (82 мкл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли этилацетат и воду, и водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенный органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением трет-бутил-[(1R)-2-(метиламино)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамата (60 мг) в виде масла.

[0127] Пример получения 100

К смеси трет-бутил-[(1R)-2-(метиламино)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамата (55 мг) и THF (1 мл) добавляли формальдегид (37% водный раствор, 26 мкл) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали в тех же условиях

в течение 10 минут. К этому добавляли триацетоксигорид натрия (67 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Для разбавления смеси добавляли  $\text{CHCl}_3$ , затем добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь перемешивали некоторое время, и водный слой экстрагировали  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5/1), и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-{(1R)-2-(диметиламино)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}карбамата (75 мг) в виде масла.

[0128] Пример получения 102

Смесь трет-бутил-N-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (2,04 г), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (2,05 г), ацетата калия (1,91 г), DOX (40 мл) и бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида (460 мг) перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение ночи. Реакционный раствор, которому давали остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и сушили над безводным сульфатом магния. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}карбамата (3,21 г) в виде масла.

[0129] Пример получения 103

В атмосфере аргона, к смеси трет-бутил-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этил}карбамата (3,21 г), 5-бром-1,3-тиазол-4- карбоновой кислоты метилового эфира (2,6 г), трикалийфосфата (3,8 г), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (730 мг), DOX (30 мл) и воды (6 мл) добавляли палладий(II) ацетат (200 мг) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После того как смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли этилацетат и смесь промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. После сушки органического слоя над безводным сульфатом магния, нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением метил-5-(4-{(1R)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидроксиэтил}фенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1,48 г) в виде твердого вещества.

[0130] Пример получения 104

В атмосфере азота, к раствору  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) метил-5-(4-{(1R)-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидроксиэтил}фенил)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (1,01 г) по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (1M раствор в толуоле, 11 мл) при охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивали при охлаждении на бане со льдом в течение 1 часа. При охлаждении на бане со льдом, реакцию гасили MeOH и добавляли 10% водный раствор тартрата натрия-калия (60 мл) и  $\text{CHCl}_3$ , и смесь перемешивали в течение

ночи. Смесь разделяли на слои, водный слой экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ , и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  (10 мл), и добавляли боргидрид натрия (350 мг) при охлаждении на бане со льдом. Смесь перемешивали при охлаждении на бане со льдом в течение 1 часа. Добавляли воду и смесь экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) с получением трет-бутил-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]карбамата (588 мг) в виде твердого вещества.

[0131] Пример получения 106

К смеси трет-бутил-N-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-гидроксиэтил]карбамата (1 г), 2,2-диметоксипропана (3,3 мл), и ацетона (15 мл) добавляли комплекс трифторида бора и диэтилового эфира (26 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли ТЕА (66 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(4R)-4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (1,09 г) в виде твердого вещества.

[0132] Пример получения 107

К раствору DOX (1,69 мл) трет-бутил-(4R)-4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (300 мг) и 1,3-оксазолидин-2-она (183 мг) добавляли иодид меди(I) (32 мг), рацемический-(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамин (20 мкл), и карбонат калия (290 мг) при комнатной температуре. Под микроволновым облучением, смесь перемешивали в течение 2 часов при  $140^\circ\text{C}$  и в течение 1 часа при  $150^\circ\text{C}$ . Добавляли этилацетат и воду, и смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением трет-бутил-(4R)-2,2-диметил-4-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (120 мг) в виде твердого вещества.

[0133] Пример получения 109

К раствору THF (27 мл) 1-(4-бромфенил)-2-фторэтанона (2,7 г) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,03 г) добавляли тетраизопропилортотитанат (11,1 г), и смесь перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в течение 12 часов. При охлаждении на бане со льдом ( $0-5^\circ\text{C}$ ), добавляли комплекс  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1 М раствор THF, 18,4 мл) и смесь перемешивали в течение 2 часов. После гашения реакции водой, смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем нерастворимые вещества удаляли фильтрованием, и раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с

силикагелем (петролейный эфир/этилацетат) с получением (S)-N-[(1R)-1-(4-бромфенил)-2-фторэтил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,2 г) в виде масла.

[0134] Таким же образом, как и в способах получения примеров получения, описанных выше, получали соединения, показанные в таблицах, представленных ниже. Кроме того, способ получения, структура и физико-химические данные соединения каждого примера получения показаны в таблицах, представленных ниже.

[0135] Пример 8

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-((1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]фенил]метокси}-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (5,61 г) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (27 мл) при охлаждении (внутренняя температура:  $-5^\circ\text{C}$  или ниже), и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь трижды экстрагировали  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5/1), и затем, объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографии с ОДС ( $\text{MeCN}/0,1\%$  водный раствор муравьиной кислоты). К фракциям, содержащим целевое соединение, добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь трижды экстрагировали  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (5/1). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) с получением продукта. К полученному продукту добавляли изопропилацетат (70 мл) и смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 10 минут, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли гексан (70 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем полученное твердое вещество фильтровали, промывали изопропилацетатом/гексаном (1/1), и сушили при пониженном давлении при  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи с получением (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида (3,01 г) в виде твердого вещества.

[0136] Пример 7

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамид (1,04 г) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 мл) и  $\text{MeOH}$  (9 мл), затем добавляли хлороводород (4M раствор DOX, 3 мл) при

охлаждении на бане со льдом, и смесь перемешивают при охлаждении на бане со льдом в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли диэтиловый эфир. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамид н-гидрохлорида (1,04 г) в виде твердого вещества.

[0137] Пример 20

К смеси трет-бутил-(1S,4S)-5-{6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-8-{[4-(1-{(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил}карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил]метокси}-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-4-ил}-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (170 мг), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли хлороводород (4M раствор DOX, 0,988 мл) при охлаждении на бане со льдом и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли CHCl<sub>3</sub> и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь перемешивали некоторое время. Затем, водный слой экстрагировали CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5/1), и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (основной силикагель, CHCl<sub>3</sub>/MeOH), и затем очищали колоночной хроматографией с ОДС (MeCN/0,1% водный раствор муравьиной кислоты). Фракции, содержащие целевое соединение, объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, а затем дважды экстрагировали смесью CHCl<sub>3</sub>/MeOH (5/1). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида (74 мг) в виде твердого вещества.

[0138] Пример 18

В атмосфере азота, к смеси (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-7-[6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-L-пролина (65 мг), (2R)-2-амино-2-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этан-1-ол н-гидрохлорида (25 мг) и DMF (1 мл) последовательно добавляли DIPEA (50 мкл) и HATU (35 мг) при охлаждении на бане

со льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, и затем сушили над безводным сульфатом натрия. Нерастворимые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) с получением амидного продукта (59 мг). Затем полученное соединение растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл), и добавляли хлороводород (4M раствор DOX, 0,5 мл) при охлаждении на бане со льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли диэтиловый эфир и выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром, и сушили при пониженном давлении с получением (4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамид н-гидрохлорида (43 мг) в виде твердого вещества.

#### Пример 48

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамид получали таким же способом, как описан в WO2022/173032.

#### Пример 70

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамид получали таким же способом, как описан в WO2022/173032.

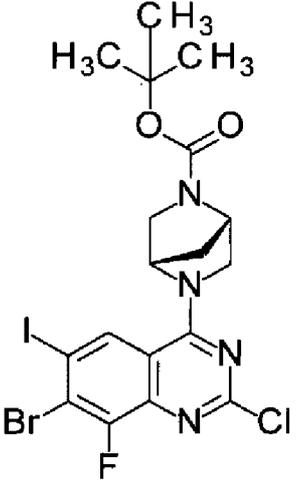
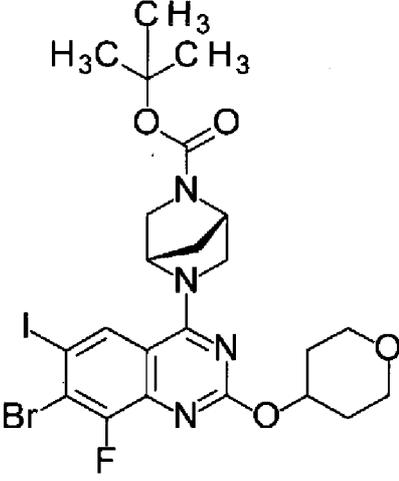
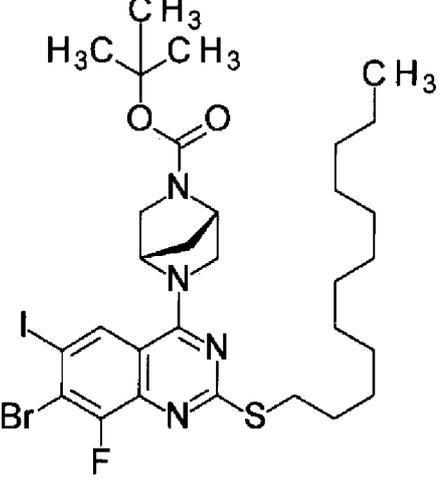
[0139] Таким же образом, как и в способах получения примеров, описанных выше, получали соединения, представленные в таблицах, представленных ниже. Кроме того, структура и физико-химические данные соединения каждого примера показаны в таблицах, представленных ниже.

[0140] В таблицах, представленных ниже, иногда используются следующие сокращения.

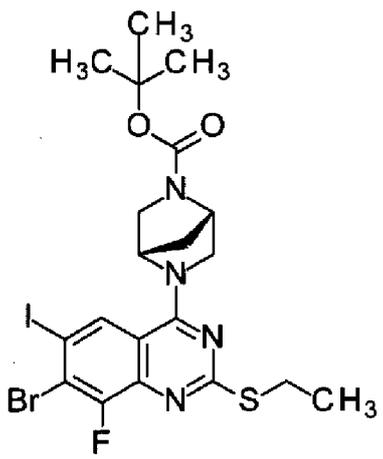
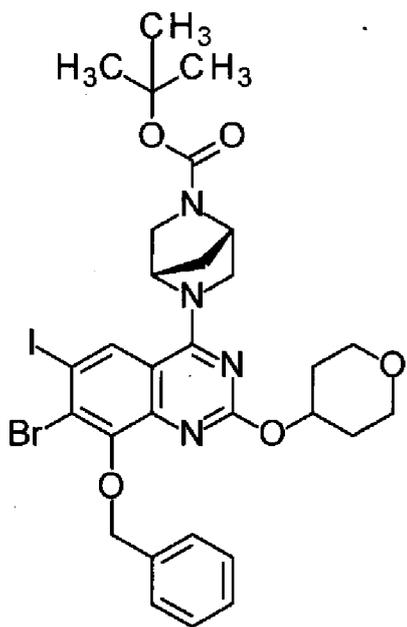
PEX: Пример получения No., EX: Пример No., PSyn: Пример получения No., полученный тем же способом, Syn: Пример No. полученный тем же способом (например, Syn: 8 означает, что он был получен таким же способом, как в примере 8, и Syn: 18# означает, что он был получен путем обессоливания гидрохлоридной соли, полученной таким же способом, как в Примере 18), Str: химическая структурная формула (соединение со знаком «\*» в химической структурной формуле означает, что соединение имеет единую

структуру с точки зрения осевой хиральности или центральной хиральности). n HCl: н-гидрохлорид (соединение с No. примера получения показывает, что соединение представляет собой моногидрохлорид до тригидрохлорида, а соединение с No. примера показывает, что соединение представляет собой моногидрохлорид до пентагидрохлорида), DAT: физико-химические данные, ESI+:  $m/z$  значение  $m/z$  в масс-спектрометрии (метод ионизации ESI,  $[M+H]^+$  если не указано иное), ESI-: значение  $m/z$  в масс-спектрометрии (метод ионизации ESI,  $[M-H]^-$  если не указано иное), ЯМР: значение  $\delta$  (ppm) пика в  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц) в DMSO- $d_6$ , ЯМР (100°C): значение  $\delta$  (ppm) пика в  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц) в DMSO- $d_6$  при 100°C, с: синглет (спектр), д: дублет (спектр), дд: двойной дублет (спектр), т: триплет (спектр), кв: квартет (спектр), м: мультиплет (спектр), уш.: уширенный (спектр) (пример: уш.с).

[0141] [Таблица 1-1]

PEx	PSyn	Str	DAT
1	1		ESI+: 583.1, 585.1
2	2		ESI+: 651.0
3	2		ESI+: 751.3

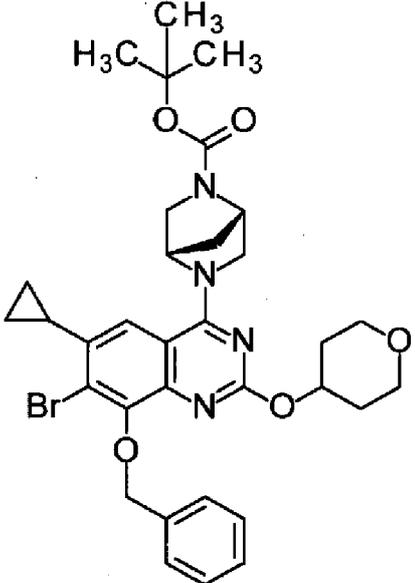
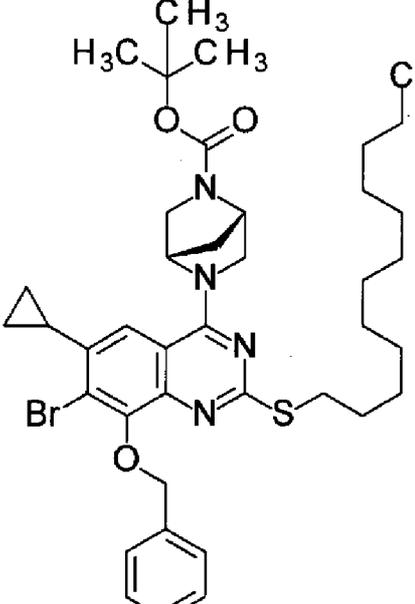
[0142] [Таблица 1-2]

PEX	PSyn	Str	DAT
4	2		ESI+: 610.9
5	5		ESI+: 739.2

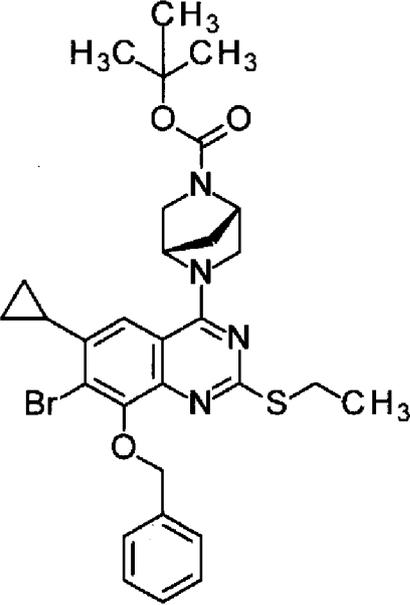
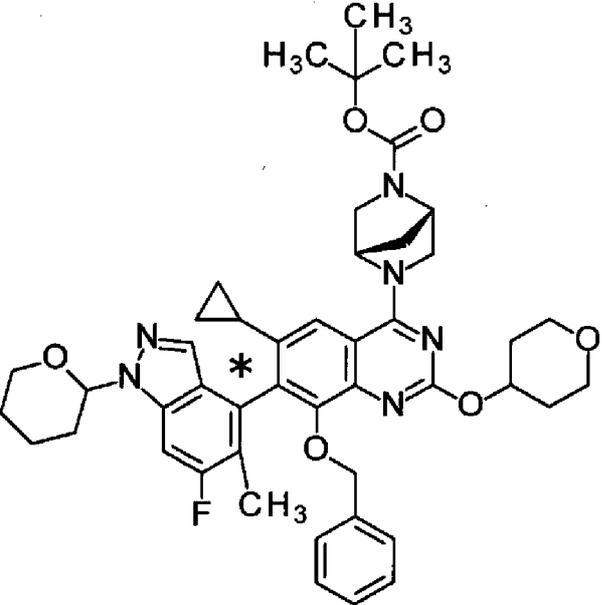
[0143] [Таблица 1-3]

PEX	PSyn	Str	DAT
6	5	 <chem>CCCCCCCCSc1nc2c(nc3cc(OCc4ccccc4)c(Br)c3I)c2n1C5CCN(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	ESI+: 837.5
7	5	 <chem>CCSc1nc2c(nc3cc(OCc4ccccc4)c(Br)c3I)c2n1C5CCN(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	ESI+: 698.9

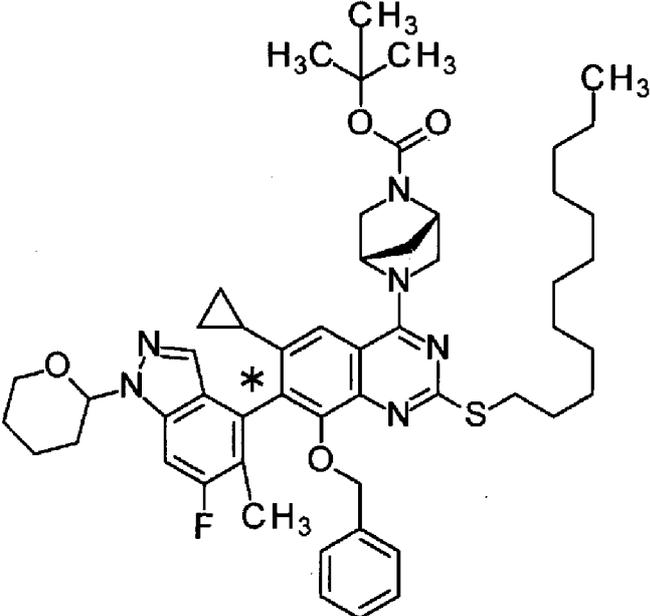
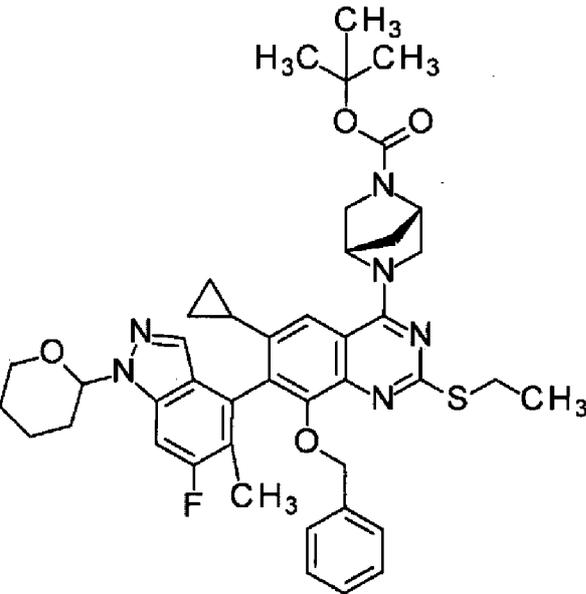
[0144] [Таблица 1-4]

PEX	PSyn	Str	DAT
8	8	 <p>Chemical structure of compound 8: A central benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a bromine atom (Br) at the 6-position and a cyclopropyl group at the 7-position. The 2-position of the benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring. The 5-position is substituted with a benzyl ether group (-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 4-position is substituted with a piperidine ring, which is further substituted with a tert-butyl ester group (-O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).</p>	ESI+: 653.4
9	8	 <p>Chemical structure of compound 9: A central benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a bromine atom (Br) at the 6-position and a cyclopropyl group at the 7-position. The 2-position of the benzimidazole ring is substituted with a sulfur atom, which is further substituted with a heptyl chain (-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The 5-position is substituted with a benzyl ether group (-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). The 4-position is substituted with a piperidine ring, which is further substituted with a tert-butyl ester group (-O-C(=O)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).</p>	ESI+: 753.5

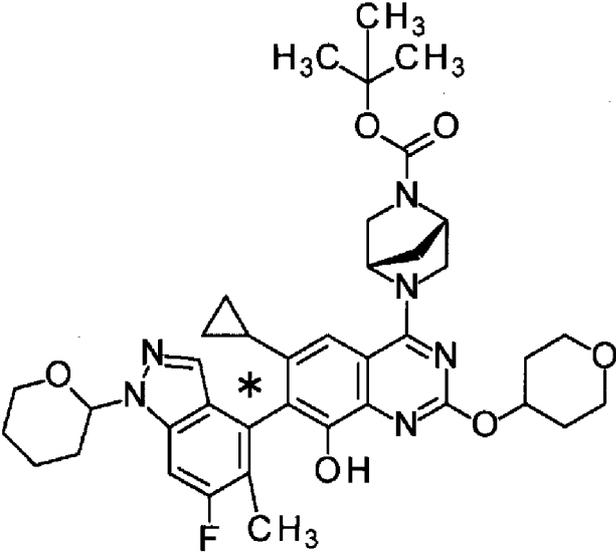
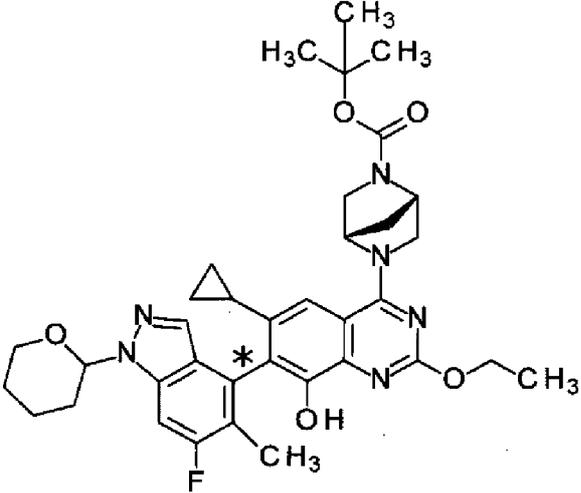
[0145] [Таблица 1-5]

PEX	PSyn	Str	DAT
10	8		ESI+: 613.3
11	11		ESI+: 805.6

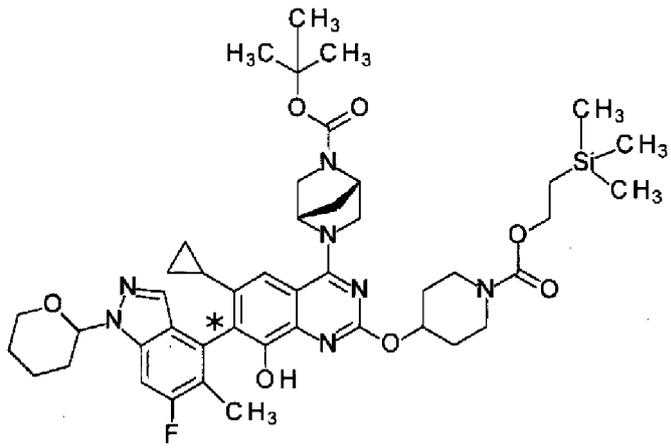
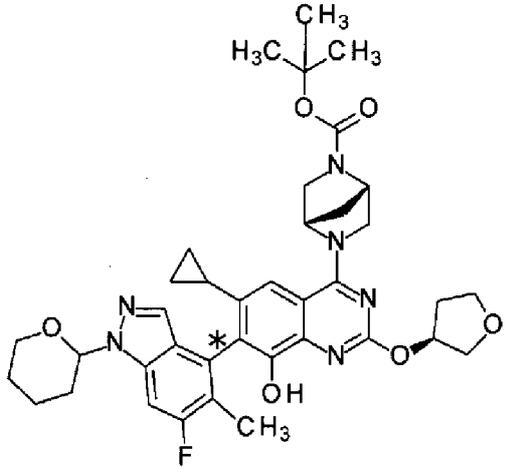
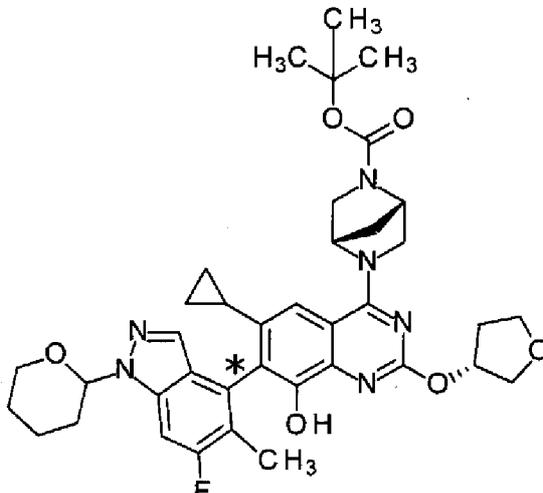
[0146] [Таблица 1-6]

PEX	PSyn	Str	DAT
12	11	 <p>The chemical structure of compound 12 features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine group at the 2-position, a cyclopropyl group at the 4-position, a fluorine atom and a methyl group at the 5-position, and a benzyl ether group at the 6-position. The benzimidazole ring is further substituted with a quinuclidine ring at the 7-position, which is linked to a quinuclidine ring. This quinuclidine ring is also linked to a tert-butyl ester group. The benzimidazole ring is also substituted with a propylsulfanyl group at the 8-position.</p>	ESI+: 905.5
13	11	 <p>The chemical structure of compound 13 is similar to compound 12, but the propylsulfanyl group at the 8-position is replaced by an ethylsulfanyl group.</p>	ESI+: 765.4

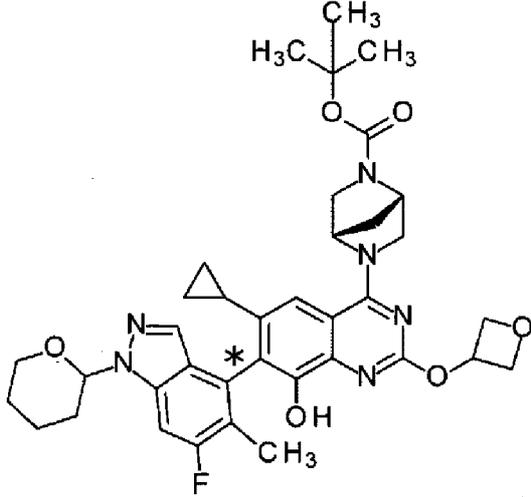
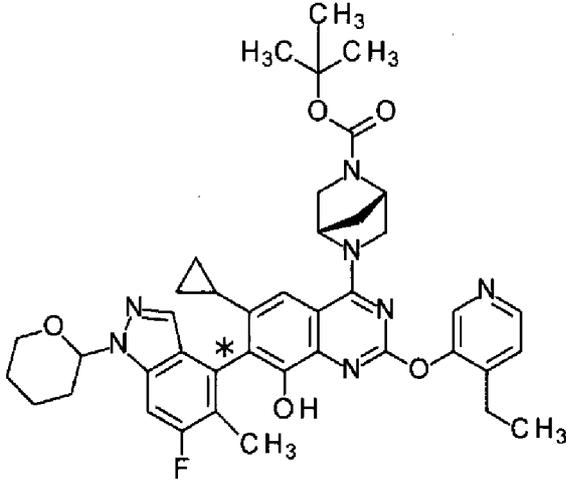
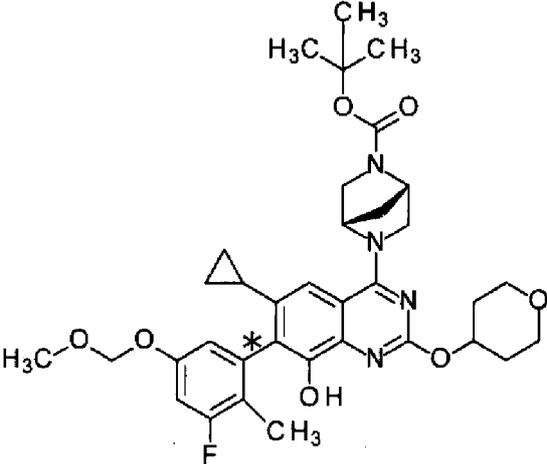
[0147] [Таблица 1-7]

PEX	PSyn	Str	DAT
14	14	 <p>Chemical structure of compound 14: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom (F), and a methyl group (CH<sub>3</sub>). The benzimidazole ring is further substituted with a morpholine ring and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a hydroxyl group (OH) and a morpholine ring. The pyridine ring is also substituted with a bicyclic amine (8-azabicyclo[3.2.1]octane) and a tert-butyl ester group (H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO-). The bicyclic amine is substituted with a morpholine ring.</p>	ESI+: 715.4
15	14	 <p>Chemical structure of compound 15: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom (F), and a methyl group (CH<sub>3</sub>). The benzimidazole ring is further substituted with a morpholine ring and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a hydroxyl group (OH) and an ethoxy group (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). The pyridine ring is also substituted with a bicyclic amine (8-azabicyclo[3.2.1]octane) and a tert-butyl ester group (H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CO-). The bicyclic amine is substituted with a morpholine ring.</p>	ESI+: 659.4

[0148] [Таблица 1-8]

PEX	PSyn	Str	DAT
16	14	 <p>Chemical structure of compound 16: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a cyclopropyl group, a hydroxyl group, a methyl group, and a fluorine atom. It is also linked to a piperidine ring via an oxygen atom, which is further substituted with a tert-butyl ester group. A bicyclic bridgehead system is attached to the benzimidazole core.</p>	ESI+: 858.7
17	14	 <p>Chemical structure of compound 17: Similar to compound 16, but the piperidine ring is replaced by a morpholine ring. The rest of the structure remains the same.</p>	ESI+: 701.4
18	14	 <p>Chemical structure of compound 18: Similar to compound 17, but the morpholine ring is replaced by a pyrrolidine ring. The rest of the structure remains the same.</p>	ESI+: 701.4

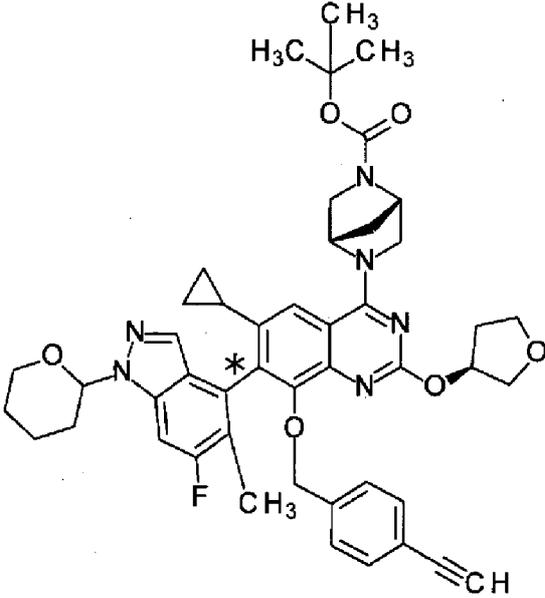
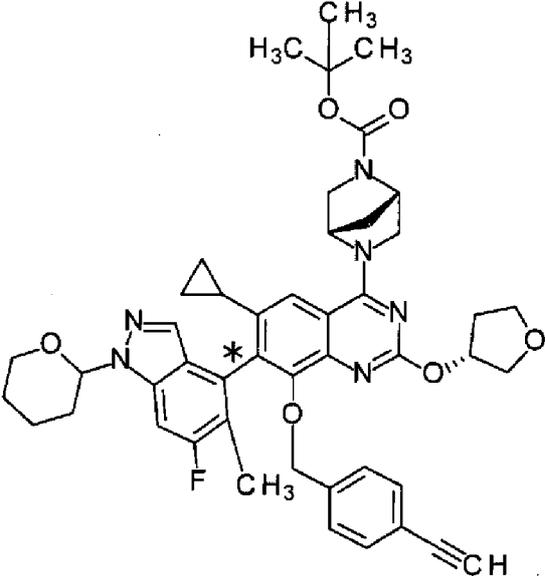
[0149] [Таблица 1-9]

PEx	PSyn	Str	DAT
19	14		ESI+: 687.4
20	14		ESI+: 736.5
21	14		ESI+: 651.6

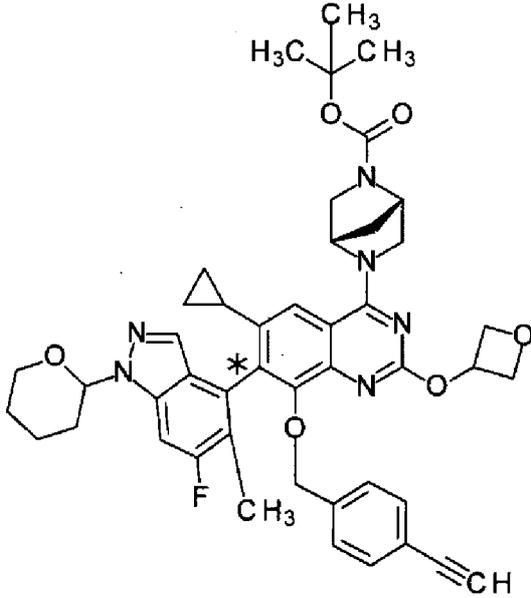
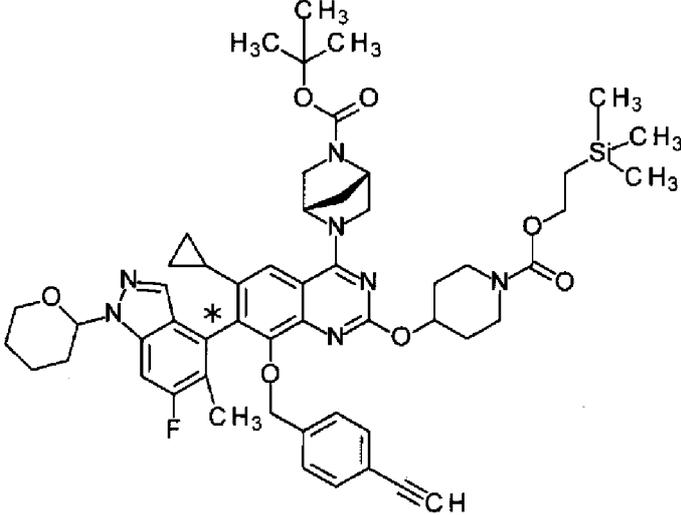
[0150] [Таблица 1-10]



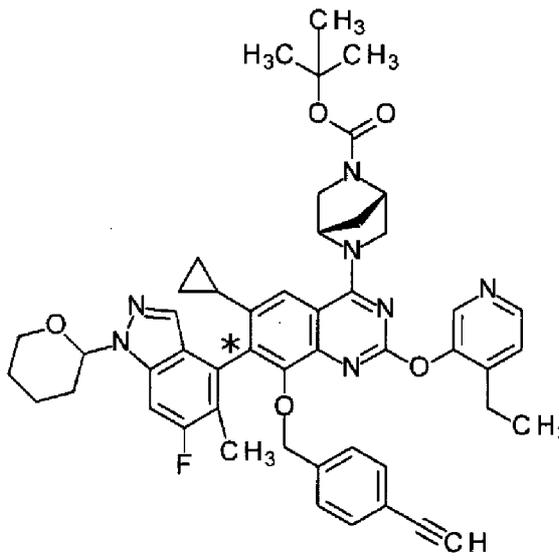
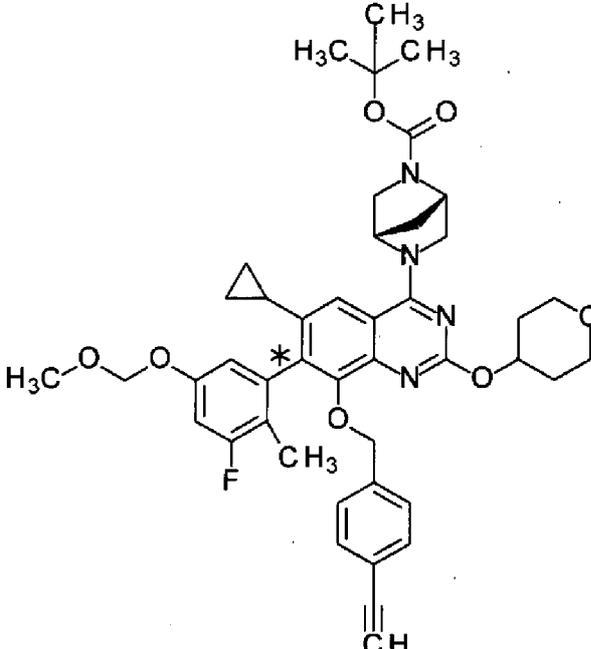


PEx	PSyn	Str	DAT
26	22	 <p>Chemical structure of compound 26. It features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom (F), a methyl group (CH<sub>3</sub>), and a methoxy group (-OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH). The benzimidazole nitrogen is attached to a piperidine ring, which is further substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) and a morpholine ring. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring.</p>	ESI+: 815.7
27	22	 <p>Chemical structure of compound 27. It is identical to compound 26, but the morpholine ring is attached to the benzimidazole core via a dashed bond, indicating a different stereochemistry.</p>	ESI+: 815.4

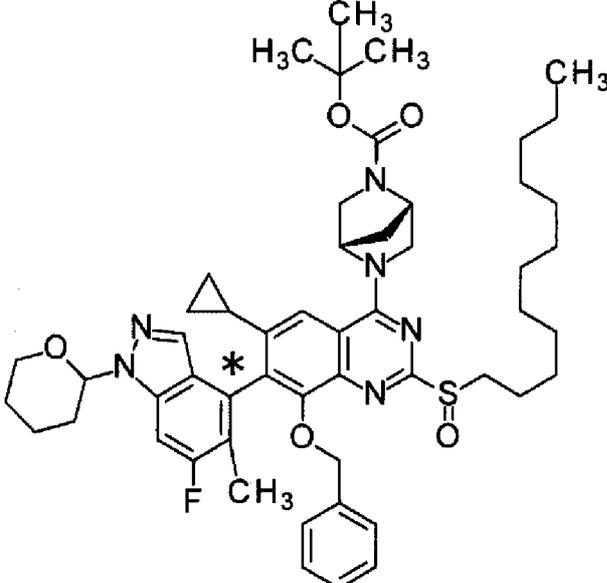
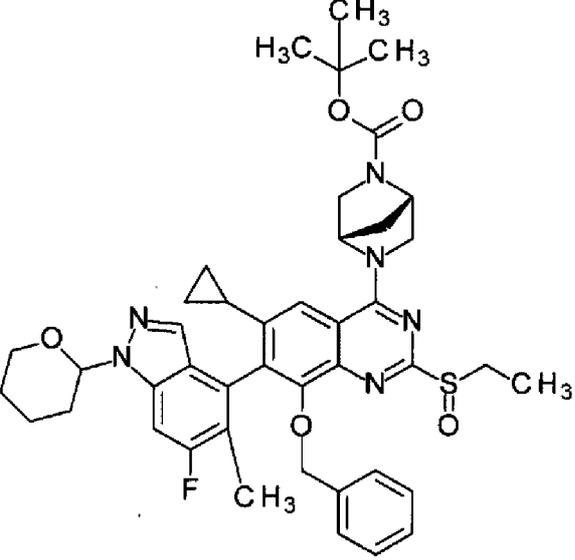
[0153] [Таблица 1-13]

PEx	PSyn	Str	DAT
28	22	 <p>Chemical structure of compound 28. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at position 2, a morpholine group at position 4, and a 4-ethynylphenylmethoxy group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 7 with a 2-(tert-butylamino)pyridine group and a 4-methoxyphenyl group. The pyridine ring is also substituted with a methyl group and a fluorine atom. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring.</p>	ESI+: 801.4
29	22	 <p>Chemical structure of compound 29. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at position 2, a morpholine group at position 4, and a 4-ethynylphenylmethoxy group at position 6. The benzimidazole ring is substituted at position 7 with a 2-(tert-butylamino)pyridine group and a 4-methoxyphenyl group. The pyridine ring is also substituted with a methyl group and a fluorine atom. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring. Additionally, a trimethylsilyloxyethyl group is attached to the pyridine ring.</p>	ESI+: 972.8

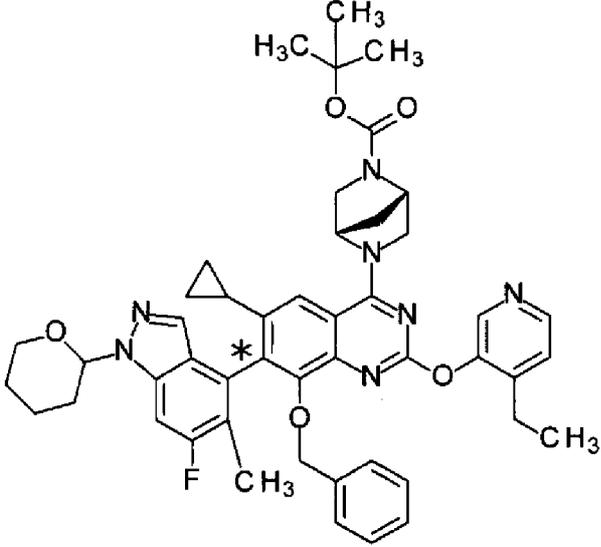
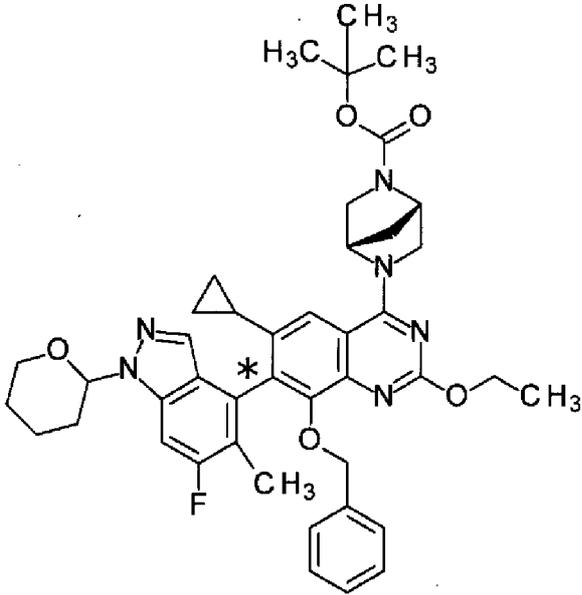
[0154] [Таблица 1-14]

PEX	PSyn	Str	DAT
30	22	 <p>Chemical structure of compound 30: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine group, a cyclopropyl group, a methyl group, a fluorine atom, and a methoxy group. The methoxy group is further substituted with a 4-ethynylphenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 2-ethylpyridin-5-yl group and a 1-(tert-butyl)pyrrolidine group. The structure is marked with an asterisk (*) on the benzimidazole ring.</p>	ESI+: 850.4
31	22	 <p>Chemical structure of compound 31: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine group, a cyclopropyl group, a methyl group, a fluorine atom, and a methoxy group. The methoxy group is further substituted with a 4-ethynylphenyl group. The benzimidazole ring is also substituted with a 2-(methoxymethoxy)phenyl group and a 1-(tert-butyl)pyrrolidine group. The structure is marked with an asterisk (*) on the benzimidazole ring.</p>	ESI+: 765.5

[0155] [Таблица 1-15]

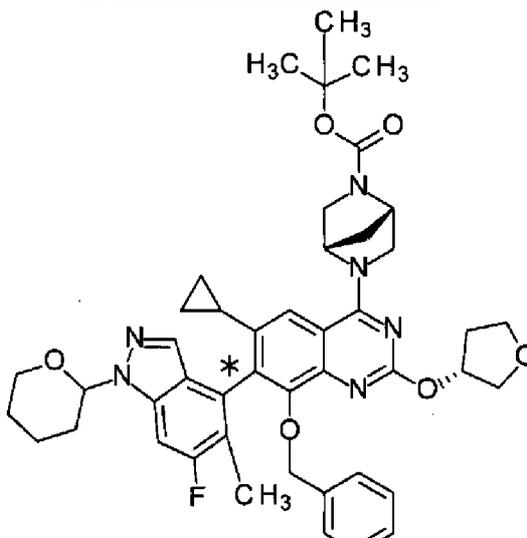
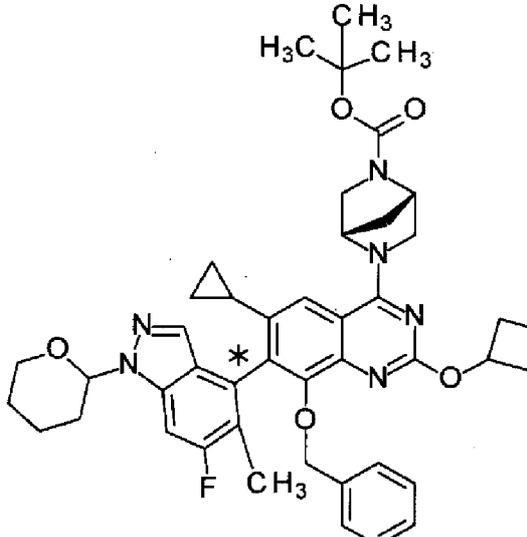
PEX	PSyn	Str	DAT
32	32	 <p>Chemical structure of compound 32. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at the 2-position and a morpholine ring at the 4-position. The 5-position is substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group. The 6-position is substituted with a 2-phenylethoxy group. The 7-position is substituted with a 1-(tert-butyl)pyrrolidine-2-yl group. The 8-position is substituted with a propylsulfonamide group. A methyl group is attached to the propyl chain.</p>	ESI+: 921.4
33	32	 <p>Chemical structure of compound 33. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at the 2-position and a morpholine ring at the 4-position. The 5-position is substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group. The 6-position is substituted with a 2-phenylethoxy group. The 7-position is substituted with a 1-(tert-butyl)pyrrolidine-2-yl group. The 8-position is substituted with an ethylsulfonamide group.</p>	ESI+: 781.4

[0156] [Таблица 1-16]

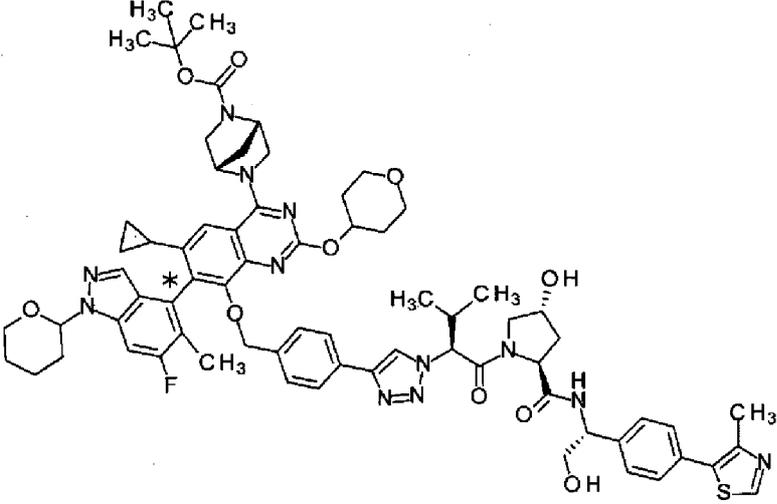
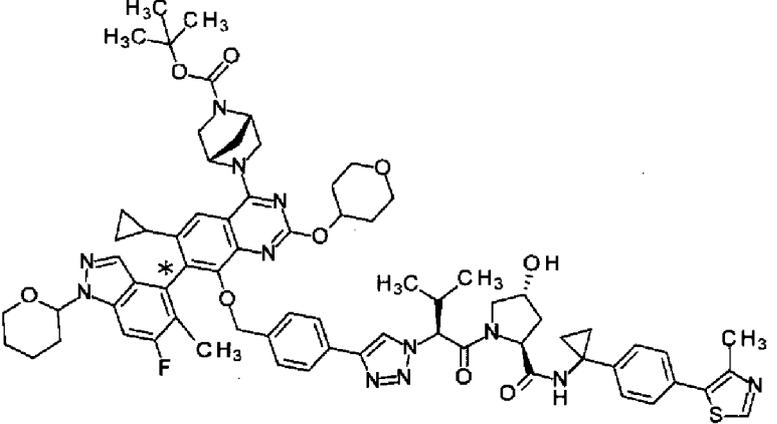
PEx	PSyn	Str	DAT
34	34	 <p>The chemical structure of compound 34 is a complex polycyclic molecule. It features a central benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring is substituted with a piperidine ring at the 2-position and a cyclopropyl group at the 4-position. The benzene ring is substituted with a fluorine atom and a methyl group at the 5-position. The 6-position of the benzimidazole ring is substituted with a pyridine ring, which is further substituted with an ethyl group at the 3-position. The 7-position of the benzimidazole ring is substituted with a benzyl group. The 8-position of the benzimidazole ring is substituted with a carbamate group, which is further substituted with a tert-butyl group. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring, indicating a chiral center.</p>	ESI+: 826.5
35	34	 <p>The chemical structure of compound 35 is a complex polycyclic molecule, similar to compound 34. It features a central benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The benzimidazole ring is substituted with a piperidine ring at the 2-position and a cyclopropyl group at the 4-position. The benzene ring is substituted with a fluorine atom and a methyl group at the 5-position. The 6-position of the benzimidazole ring is substituted with an ethoxy group. The 7-position of the benzimidazole ring is substituted with a benzyl group. The 8-position of the benzimidazole ring is substituted with a carbamate group, which is further substituted with a tert-butyl group. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring, indicating a chiral center.</p>	ESI+: 749.5

[0157] [Таблица 1-17]

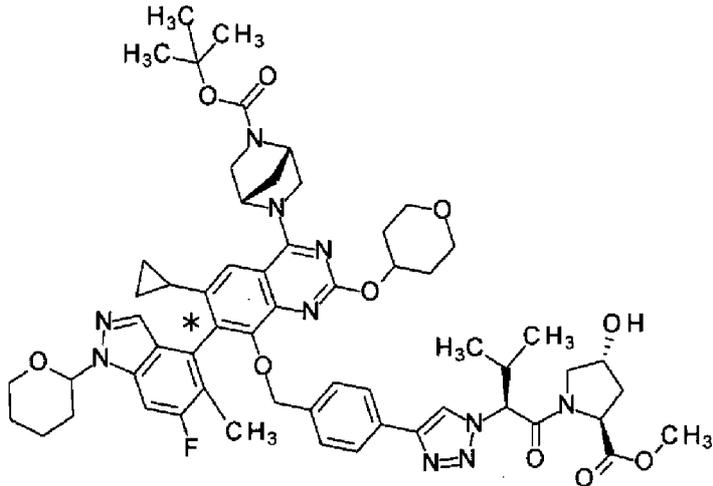
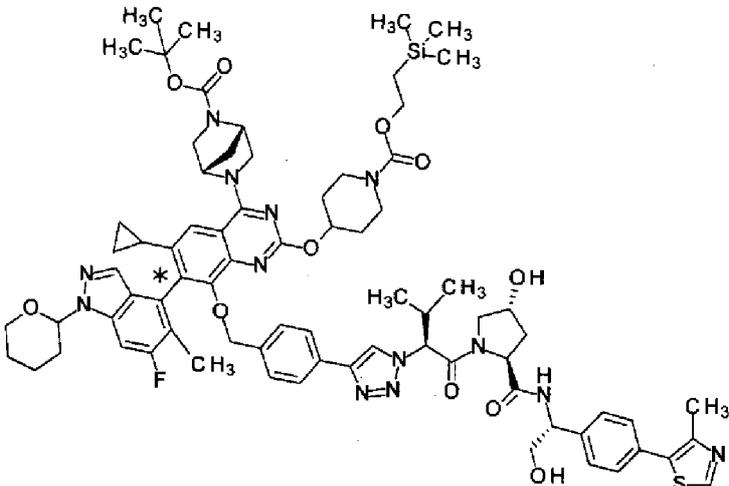


PEX	PSyn	Str	DAT
38	34	 <p>The chemical structure of compound 38 features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked via its nitrogen atoms to a piperidine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is further substituted with a methyl group, a fluorine atom, and a benzyl group. A quinuclidine ring is attached to the benzimidazole ring via its nitrogen atom. The quinuclidine ring is also substituted with a tert-butyl ester group and a morpholine ring. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring to indicate a chiral center.</p>	ESI+: 791.4
39	34	 <p>The chemical structure of compound 39 is very similar to compound 38, but it lacks the morpholine ring attached to the quinuclidine ring. The rest of the structure, including the benzimidazole core, piperidine ring, benzimidazole ring, quinuclidine ring, and tert-butyl ester group, is identical to compound 38. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring to indicate a chiral center.</p>	ESI+: 777.4

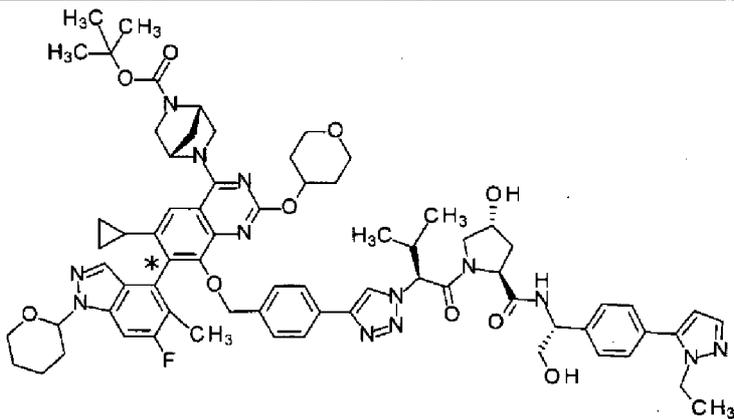
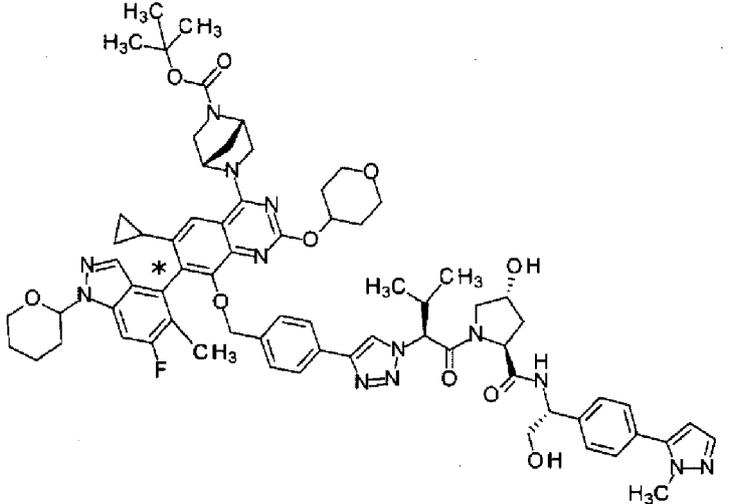
[0159] [Таблица 1-19]

PEx	PSyn	Str	DAT
40	40	 <p>The chemical structure of compound 40 is a complex molecule. It features a central benzimidazole core. Attached to this core are: a morpholine ring, a cyclopropylmethyl group, a 2,2,2-trimethylpropanoate ester group, a 4-methoxyphenyl group, a 4-(2-methyl-2-butylamino)phenyl group, a 4-(2-methyl-2-butylamino)phenyl group, a 4-(2-methyl-2-butylamino)phenyl group, and a 4-(2-methyl-2-butylamino)phenyl group. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters.</p>	ESI+: 1301.3
41	40	 <p>The chemical structure of compound 41 is very similar to compound 40. It features the same central benzimidazole core and most substituents. However, the 4-(2-methyl-2-butylamino)phenyl group at the bottom right is replaced by a 4-(2-methyl-2-butylamino)phenyl group. The structure is highly branched and contains multiple stereocenters.</p>	ESI+: 1297.5

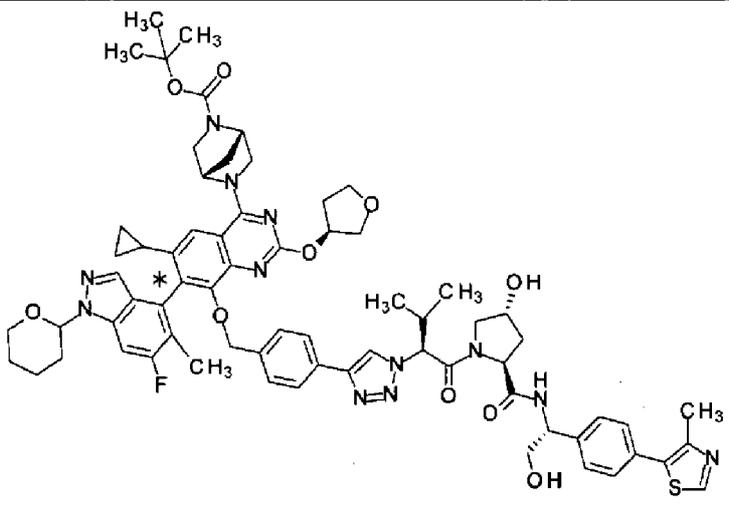
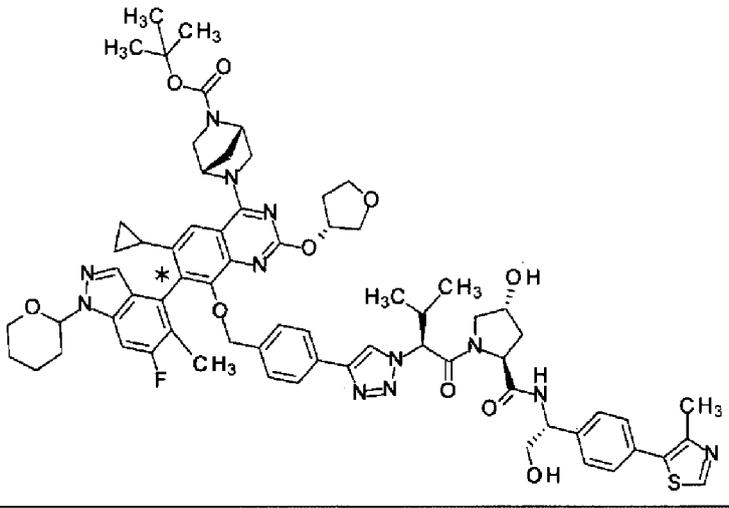
[0160] [Таблица 1-20]

PEX	PSyn	Str	DAT
42	40	 <p>The structure of compound 42 is a complex polycyclic molecule. It features a central benzimidazole core substituted with a morpholine ring, a cyclopropyl group, a fluorine atom, a methyl group, and a methoxy group. This core is further substituted with a bicyclic amine system (8-azabicyclo[3.2.1]octane) which is linked to a tert-butyl ester group. Another branch of the molecule includes a phenyl ring connected to a pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group, a hydroxyl group, and a methoxy group.</p>	ESI+: 1099.4
43	40	 <p>The structure of compound 43 is similar to compound 42, sharing the same central benzimidazole core and bicyclic amine system. However, it has a different substitution pattern. Instead of a tert-butyl ester, it features a trimethylsilyloxy group. Additionally, it has a hydroxyl group and a methyl group on the pyrazole ring, and a 4-methylthiazole ring substituted with a hydroxyl group.</p>	ESI+: 1444.5

[0161] [Таблица 1-21]

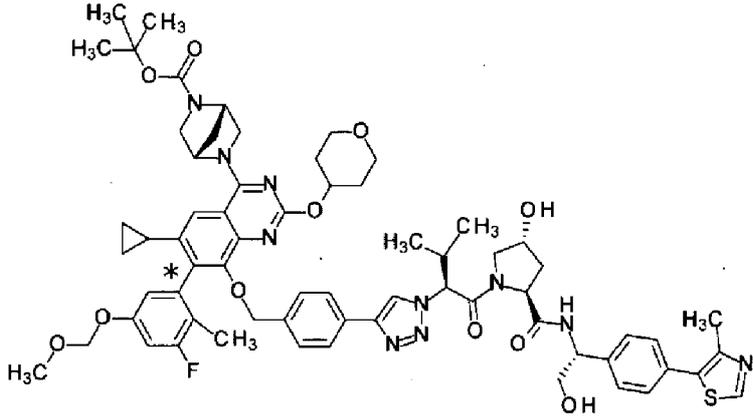
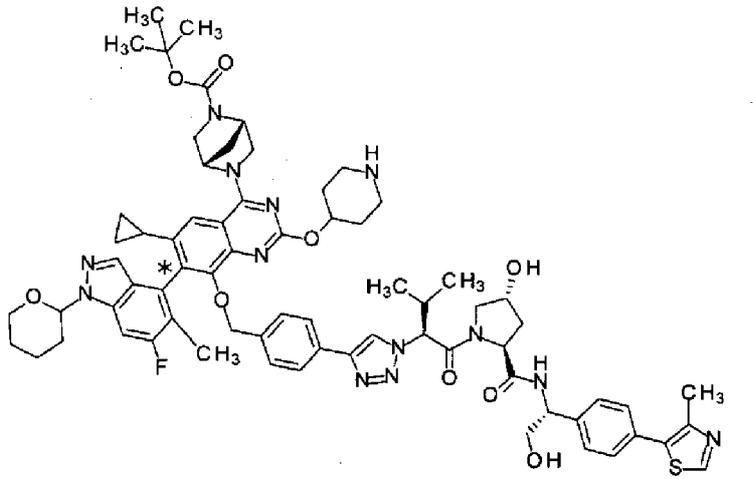
PEX	PSyn	Str	DAT
44	40	 <p>The structure of compound 44 is a complex molecule featuring a central benzimidazole core. It is substituted with a tert-butyl ester group, a morpholine ring, a cyclopropyl group, a fluorine atom, a methyl group, and a methoxy group. The methoxy group is linked to a phenyl ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring. This triazole is attached to a chiral center with two methyl groups and a hydroxyl group, which is in turn linked to another morpholine ring. The final part of the molecule consists of a hydroxyl group, a phenyl ring, and a 1,2,3-triazole ring with a methyl group.</p>	ESI+: 1298.4
45	40	 <p>The structure of compound 45 is very similar to compound 44, but with a methyl group instead of a hydroxyl group on the chiral center. The rest of the molecule, including the benzimidazole core, morpholine rings, and various side chains, remains identical to compound 44.</p>	ESI+: 1284.4

[0162] [Таблица 1-22]

PEX	PSyn	Str	DAT
46	40	 <p>The chemical structure of compound 46 is a complex molecule. It features a central benzimidazole core. Attached to this core are: a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, a fluorine atom, a methoxy group, and a 1,3,4-oxadiazole ring. The 1,3,4-oxadiazole ring is further substituted with a 4-(2-methyl-5-(4-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)phenyl group and a 1-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide group. The pyrrolidine ring is also substituted with a 2-(2-methyl-5-(4-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)phenyl group. The entire molecule is terminated with a tert-butyl ester group.</p>	ESI+: 1287.3
47	40	 <p>The chemical structure of compound 47 is identical to that of compound 46, as shown in the previous row.</p>	ESI+: 1287.4

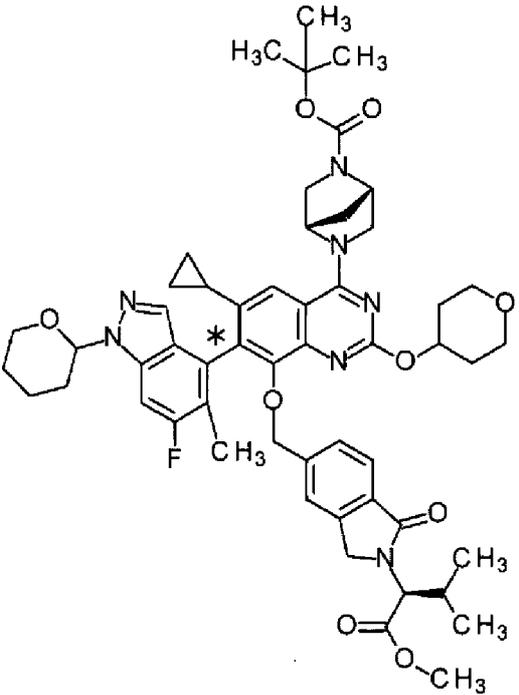
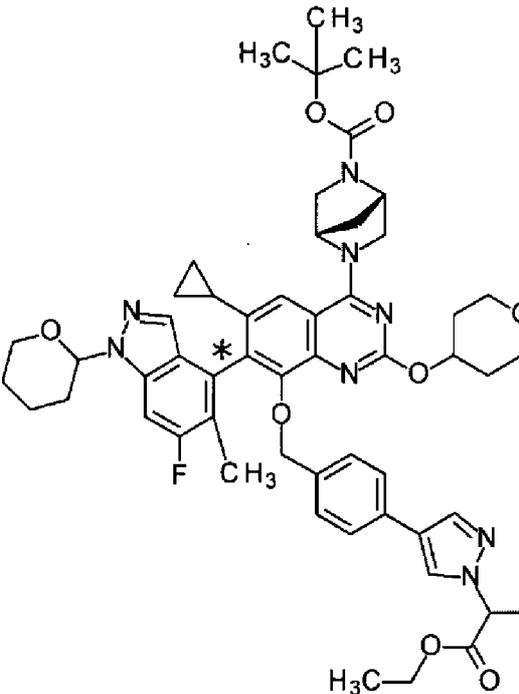
[0163] [Таблица 1-23]



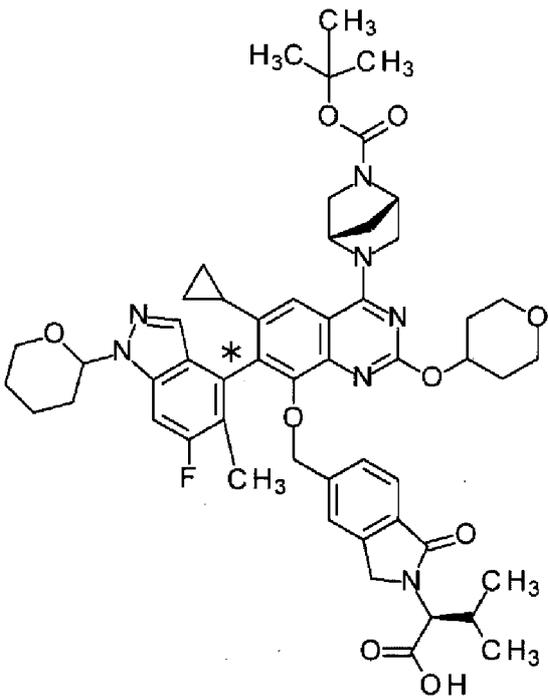
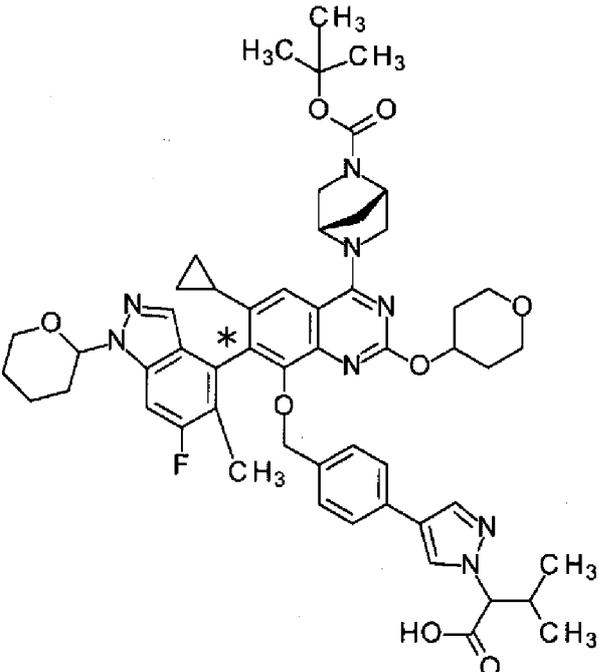
PEx	PSyn	Str	DAT
50	40	 <p>The chemical structure of compound 50 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is substituted with a 2-(tert-butyl)oxy carbonyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a cyclopropyl group, a methoxy group, and a methyl group. A methoxy group is also attached to the benzimidazole ring via an ether linkage. The benzimidazole ring is connected to a phenyl ring, which is further substituted with a methyl group and a methoxy group. The phenyl ring is also connected to a pyrazole ring, which is substituted with a methyl group and a hydroxyl group. The pyrazole ring is connected to a piperidine ring, which is substituted with a methyl group and a hydroxyl group. The piperidine ring is connected to a thiophene ring, which is substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>	ESI+: 1237.5
51	51	 <p>The chemical structure of compound 51 is similar to compound 50. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a morpholine ring. The other nitrogen is substituted with a 2-(tert-butyl)oxy carbonyl group. The benzimidazole ring is further substituted with a cyclopropyl group, a methoxy group, and a methyl group. A methoxy group is also attached to the benzimidazole ring via an ether linkage. The benzimidazole ring is connected to a phenyl ring, which is further substituted with a methyl group and a methoxy group. The phenyl ring is also connected to a pyrazole ring, which is substituted with a methyl group and a hydroxyl group. The pyrazole ring is connected to a piperidine ring, which is substituted with a methyl group and a hydroxyl group. The piperidine ring is connected to a thiophene ring, which is substituted with a methyl group and a hydroxyl group.</p>	ESI+: 1300.8

[0165] [Таблица 1-25]

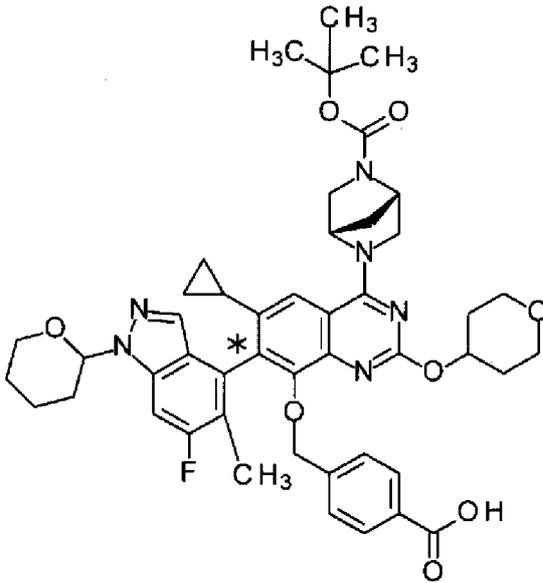
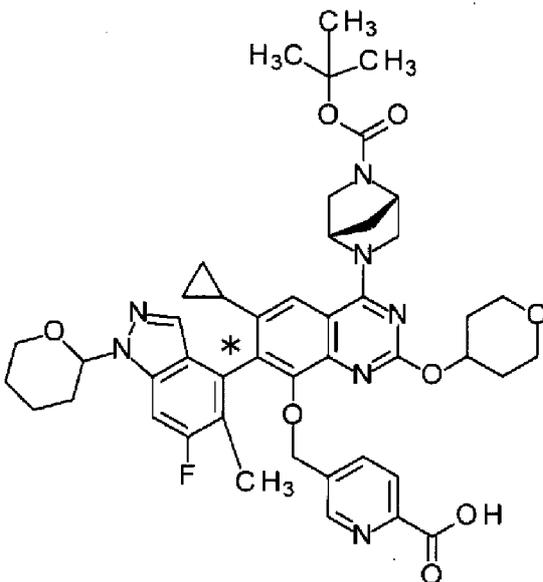


PEX	PSyn	Str	DAT
54	54	 <p>Chemical structure of compound 54. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at the 2-position and a morpholine group at the 1-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 2-fluoro-5-methylphenyl group. The 5-position is substituted with a 2-(tert-butylcarbamoyl)pyrrolidine group. The 6-position is substituted with a morpholine group. The 7-position is substituted with a 4-(2-(2-methoxypropanoyl)pyrrolidin-1-yl)phenoxy group.</p>	ESI+: 974.4
55	54	 <p>Chemical structure of compound 55. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at the 2-position and a morpholine group at the 1-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 2-fluoro-5-methylphenyl group. The 5-position is substituted with a 2-(tert-butylcarbamoyl)pyrrolidine group. The 6-position is substituted with a morpholine group. The 7-position is substituted with a 4-(2-(2-methoxypropanoyl)pyrrolidin-1-yl)phenoxy group.</p>	ESI+: 999.5

[0167] [Таблица 1-27]

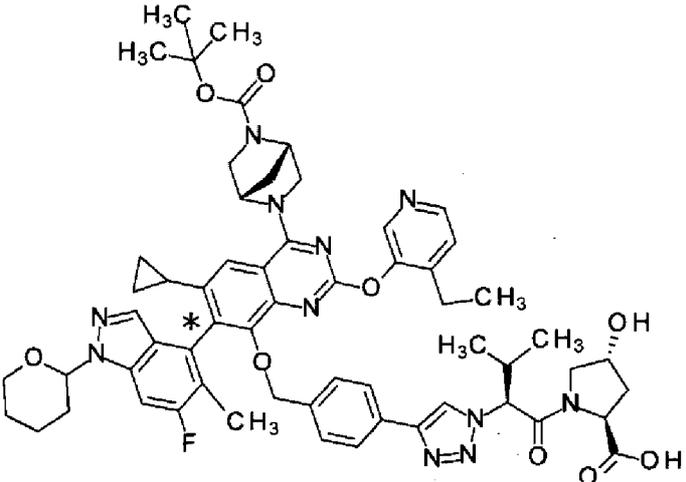
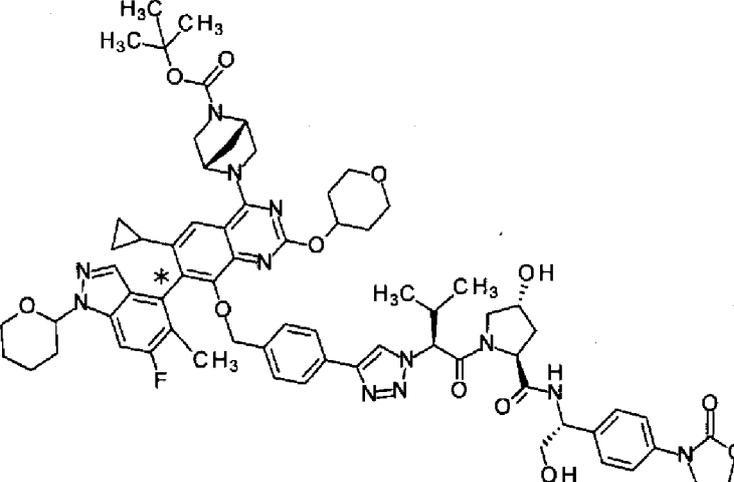
PEX	PSyn	Str	DAT
56	56	 <p>The chemical structure of compound 56 is a complex polycyclic molecule. It features a central benzimidazole core with a cyclopropyl group at the 2-position and a morpholine ring at the 1-position. The 4-position of the benzimidazole is substituted with a 2-fluoro-5-methylphenyl group. The 5-position is linked via an ether bridge to a 4-(2-(2-hydroxypropanoate)imidazol-5-yl)phenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a 2-(2-(tert-butyl)oxy)imidazol-5-yl group. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring to indicate a chiral center.</p>	ESI+: 960.5
57	56	 <p>The chemical structure of compound 57 is similar to compound 56, but with a different substituent at the 4-position of the benzimidazole. It features a 4-(1-(2-hydroxypropanoate)imidazol-5-yl)phenyl group instead of the 2-(2-(2-hydroxypropanoate)imidazol-5-yl)phenyl group. The rest of the structure, including the cyclopropyl, morpholine, and 2-(2-(tert-butyl)oxy)imidazol-5-yl groups, is identical to compound 56. An asterisk (*) is placed on the benzimidazole ring to indicate a chiral center.</p>	ESI-: 969.7

[0168] [Таблица 1-28]

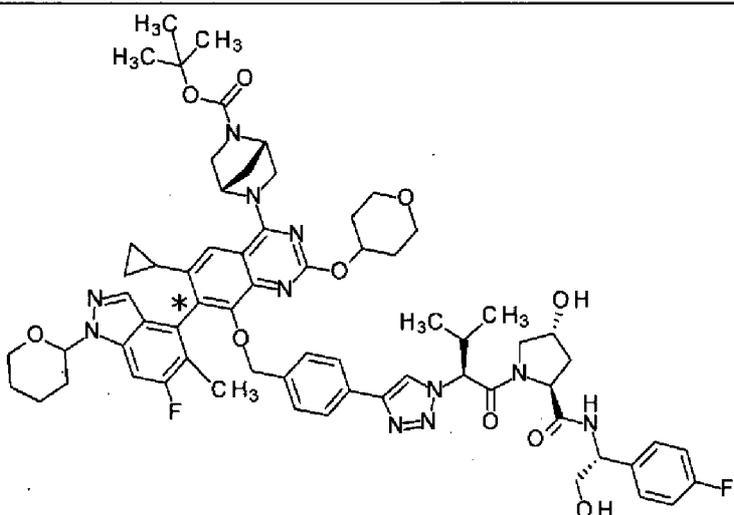
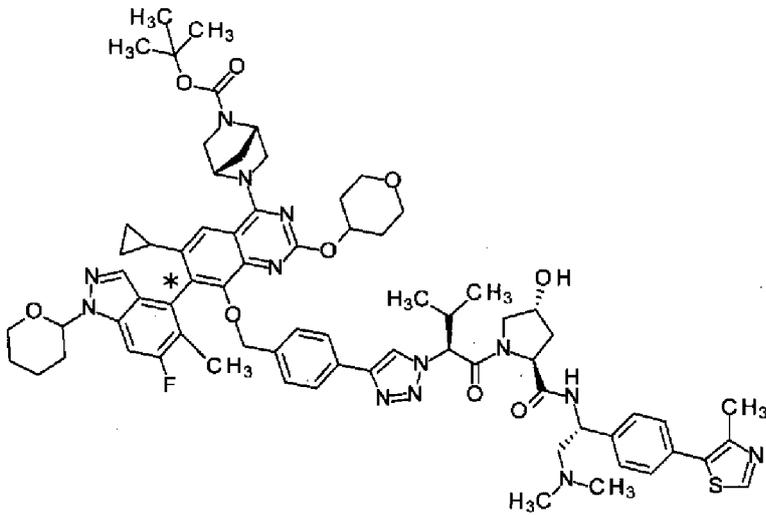
PEX	PSyn	Str	DAT
58	56	 <p>The chemical structure of compound 58 features a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group at the 2-position, a 7-membered tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyridine ring at the 4-position, and a 5-fluoro-2-methylphenyl group at the 5-position. The benzimidazole core is further substituted with a 2-tert-butyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridine group at the 6-position. The benzimidazole core is also substituted with a 2-(4-(4-oxo-4-oxophenyl)phenoxy)ethyl group at the 7-position. The benzimidazole core is also substituted with a 2-(4-(4-oxo-4-oxophenyl)phenoxy)ethyl group at the 8-position. The benzimidazole core is also substituted with a 2-(4-(4-oxo-4-oxophenyl)phenoxy)ethyl group at the 9-position. The benzimidazole core is also substituted with a 2-(4-(4-oxo-4-oxophenyl)phenoxy)ethyl group at the 10-position.</p>	ESI+: 849.5
59	56	 <p>The chemical structure of compound 59 is identical to compound 58, except for the substitution at the 7-position of the benzimidazole core. In compound 59, the 7-position is substituted with a 2-(4-(4-oxo-4-oxophenyl)pyridin-2-yl)ethyl group instead of a phenoxy group.</p>	ESI+: 850.4

[0169] [Таблица 1-29]

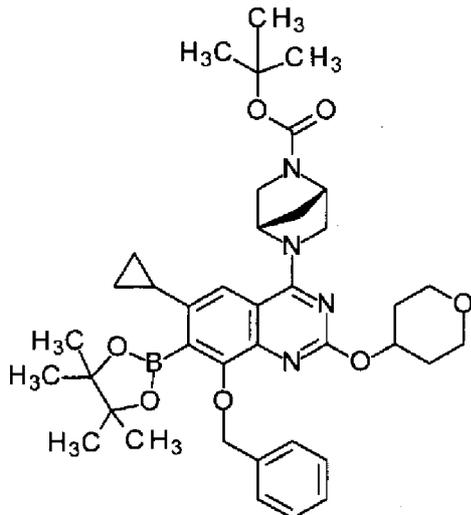
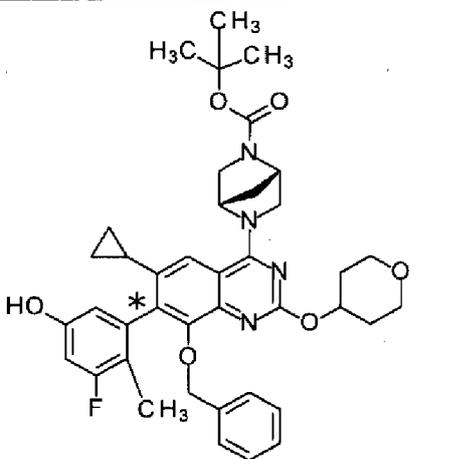
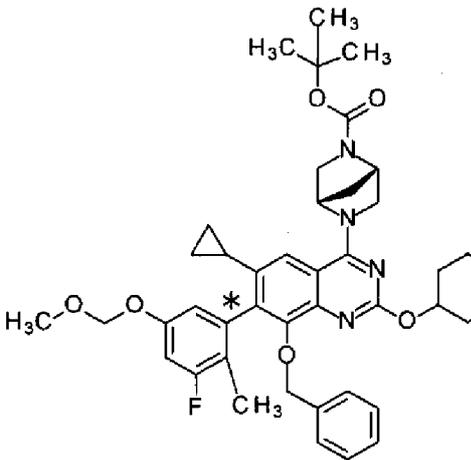


PEx	PSyn	Str	DAT
62	61	 <p>The structure of compound 62 features a central benzimidazole core. It is substituted with a morpholine ring at the 2-position, a methyl group and a fluorine atom at the 5-position, and a cyclopropyl group at the 6-position. The 7-position is linked to a pyridine ring via an oxygen atom, which is further substituted with an ethyl group. A tert-butyl ester group is attached to the 8-position. A 1,2,4-triazole ring is connected to the 7-position via a methylene group, which is in turn linked to a phenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a methyl group and a hydroxyl group, and is connected to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group and a hydroxyl group, and is linked to a carboxylic acid group.</p>	ESI-: 1104.5
63	63	 <p>The structure of compound 63 is similar to compound 62, but with a different substitution pattern. It features a central benzimidazole core with a morpholine ring at the 2-position, a methyl group and a fluorine atom at the 5-position, and a cyclopropyl group at the 6-position. The 7-position is linked to a morpholine ring via an oxygen atom. A tert-butyl ester group is attached to the 8-position. A 1,2,4-triazole ring is connected to the 7-position via a methylene group, which is in turn linked to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a methyl group and a hydroxyl group, and is connected to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group and a hydroxyl group, and is linked to a hydroxyl group and a morpholine ring.</p>	ESI+: 1289.9

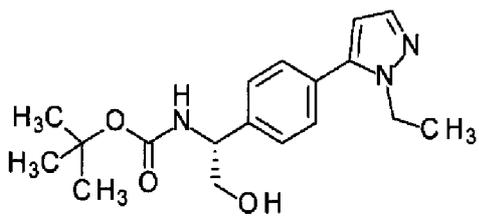
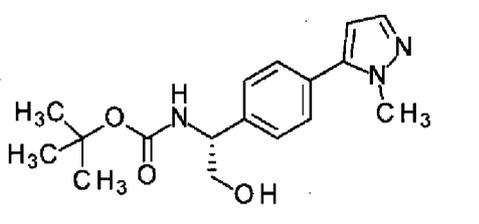
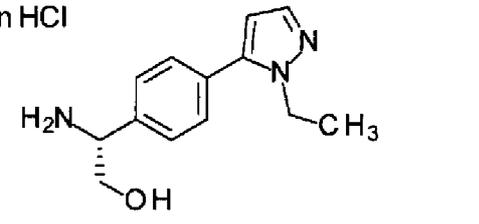
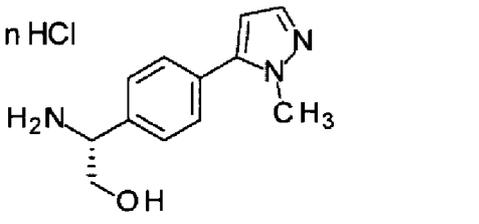
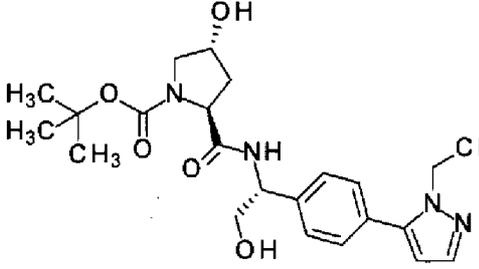
[0171] [Таблица 1-31]

PEX	PSyn	Str.	DAT
64	63	 <p>The chemical structure of compound 64 is a complex molecule. It features a central benzimidazole ring system. Attached to this system are: a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, a methoxy group, and a 4-(4-fluorophenyl)phenyl group. A side chain includes a 1,2,4-triazole ring, a 2-hydroxypropanoic acid derivative, and a 4-fluorophenyl group. A tert-butyl ester group is also present.</p>	ESI+: 1222.8
65	63	 <p>The chemical structure of compound 65 is similar to compound 64, but with a different side chain. It features a central benzimidazole ring system with a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, a methoxy group, and a 4-(4-methyl-2-thiazolyl)phenyl group. The side chain includes a 1,2,4-triazole ring, a 2-hydroxypropanoic acid derivative, and a 4-(dimethylamino)phenyl group. A tert-butyl ester group is also present.</p>	ESI+: 1329.2

[0172] [Таблица 1-32]

PEx	PSyn	Str	DAT
66	66		ESI+: 699.5
67	67		ESI+: 697.6
68	68		ESI+: 741.7

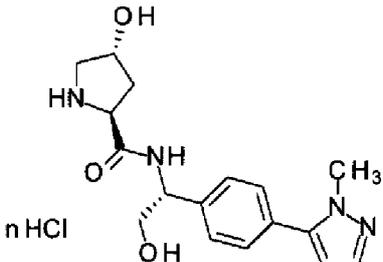
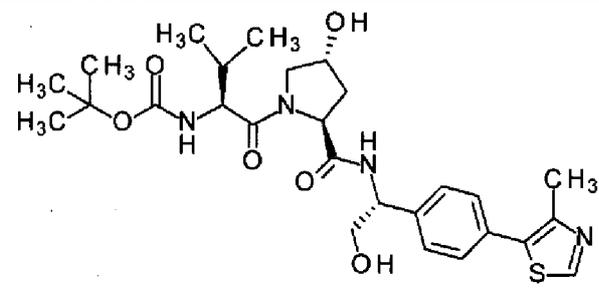
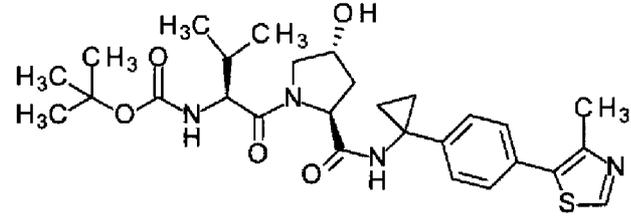
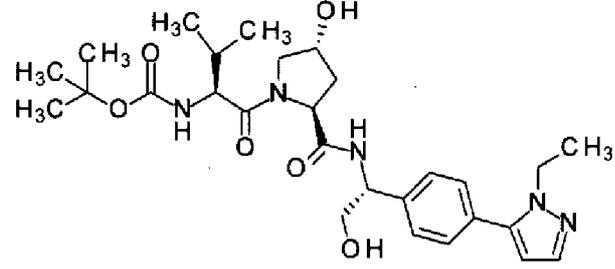
[0173] [Таблица 1-33]

PEX	PSyn	Str	DAT
69	69		ESI+: 332.2
70	69		ESI+: 318.2
71	71	<p>n HCl</p> 	ESI+: 232.2
72	71	<p>n HCl</p> 	ESI+: 218.1
73	73		ESI+: 445.3

[0174] [Таблица 1-34]

PEX	PSyn	Str	DAT
74	73		ESI+: 444.4
75	73		ESI+: 431.3
76	76		ESI+: 345.2
77	76		ESI+: 344.3

[0175] [Таблица 1-35]

PEX	PSyn	Str	DAT
78	76	 <p>nHCl</p>	ESI+: 331.2
79	79		ESI+: 547.4
80	79		ESI+: 565.4 [M+Na] +
81	79		ESI+: 544.3

[0176] [Таблица 1-36]

PEX	PSyn	Str	DAT
82	79		ESI+: 530.4
83	83		ESI+: 447.3
84	83		ESI+: 443.4
85	83		ESI+: 444.3

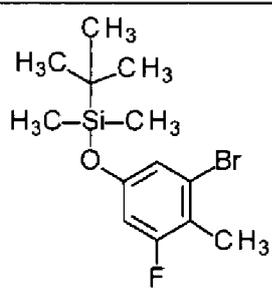
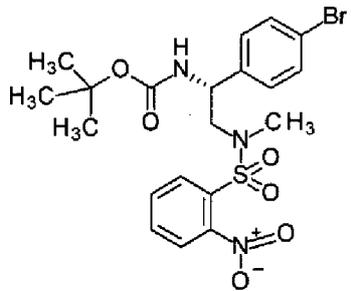
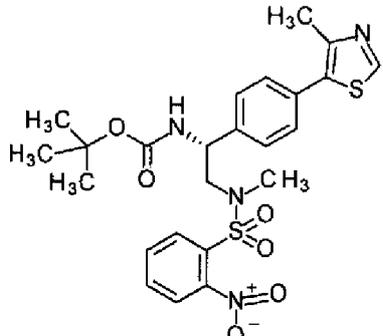
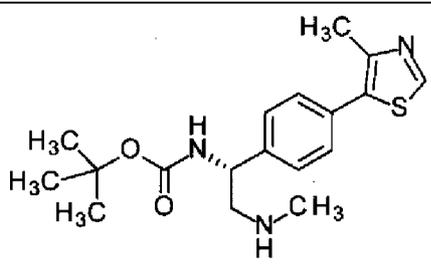
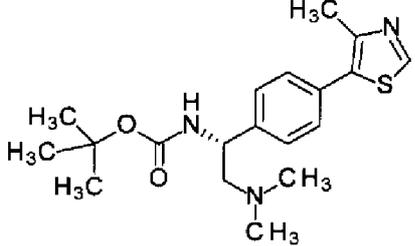
[0177] [Таблица 1-37]

PEX	PSyn	Str	DAT
86	83	<p>nHCl</p>	ESI+: 430.3
87	83	<p>HCl</p>	ESI+: 245.2
88	88		ESI+: 473.3
89	88		ESI+: 469.3
90	88		ESI+: 470.3

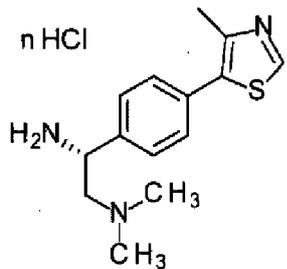
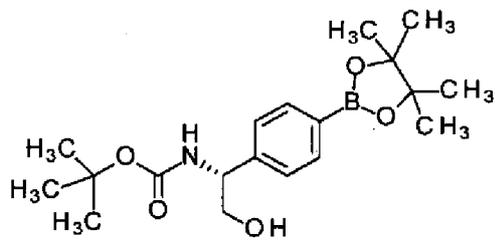
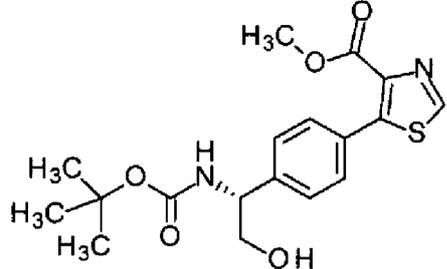
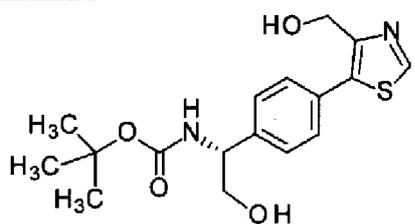
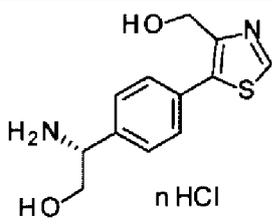
[0178] [Таблица 1-38]

PEX	PSyn	Str	DAT
91	88		ESI+: 456.3
92	88		ESI+: 271.2
93	93		ESI+: 328.0
94	94		ESI+: 278.1
95	95		ESI+: 303.2

[0179] [Таблица 1-39]

PEX	PSyn	Str	DAT
96	96		ESI+: 319.1
97	97		ESI+: 536.2, 538.2 [M+Na] +
98	98		ESI+: 533.2
99	99		ESI+: 348.2
100	100		ESI+: 362.2

[0180] [Таблица 1-40]

PEX	PSyn	Str	DAT
101	71	<p>n HCl</p> 	ESI+: 262.2
102	102		ESI+: 386.3 [M+Na] +
103	103		ESI+: 379.3
104	104		ESI+: 351.2
105	71	 <p>n HCl</p>	ESI+: 251.1

[0181] [Таблица 1-41]

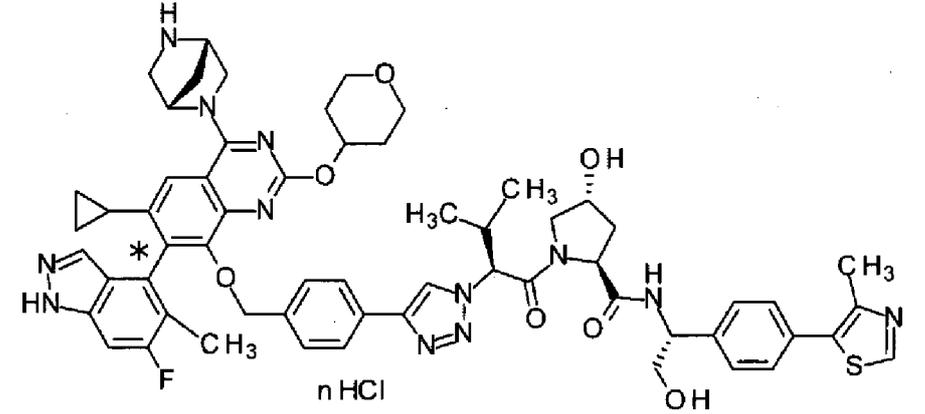
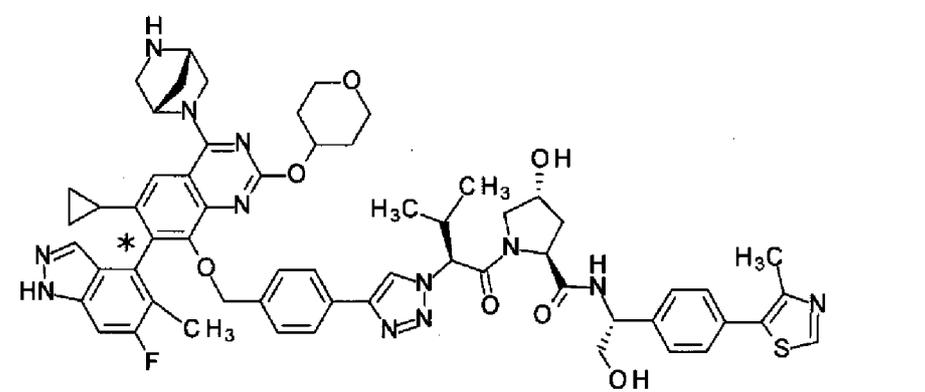
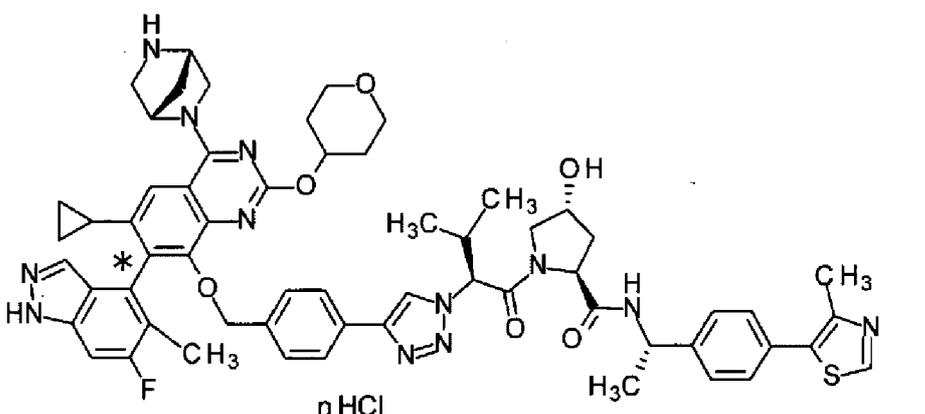
PEx	PSyn	Str	DAT
106	106		ESI+: 378.2 [M+Na] +
107	107		ESI+: 385.2 [M+Na] +
108	71		ESI+: 245.1 [M+Na] +
109	109		ESI+: 323.9
110	98		ESI+: 341.2
111	71		ESI+: 237.3

[0182] [Таблица 2-1]

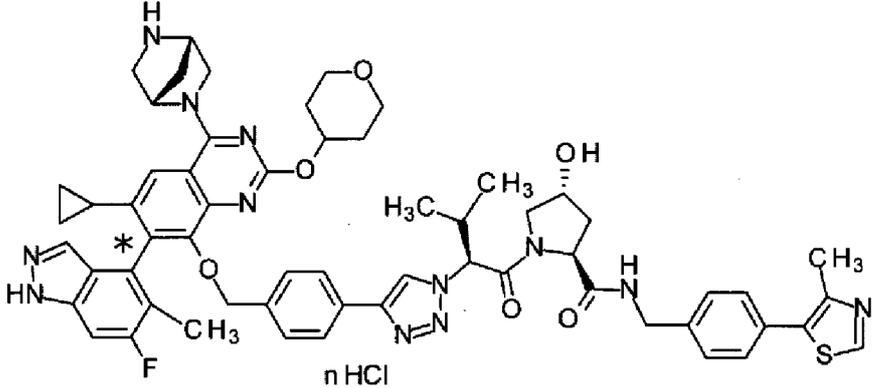
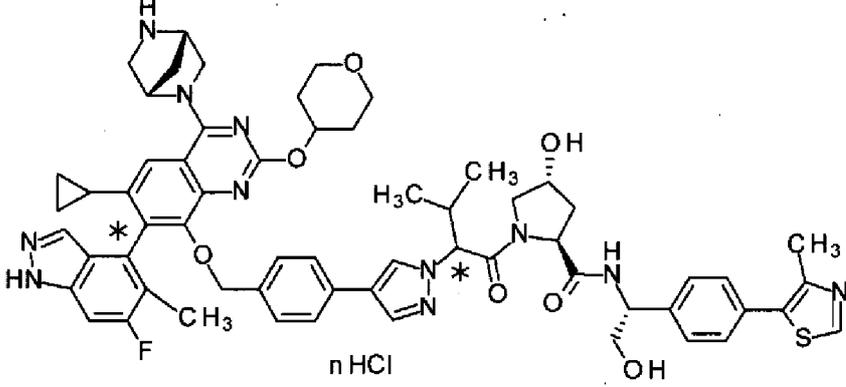
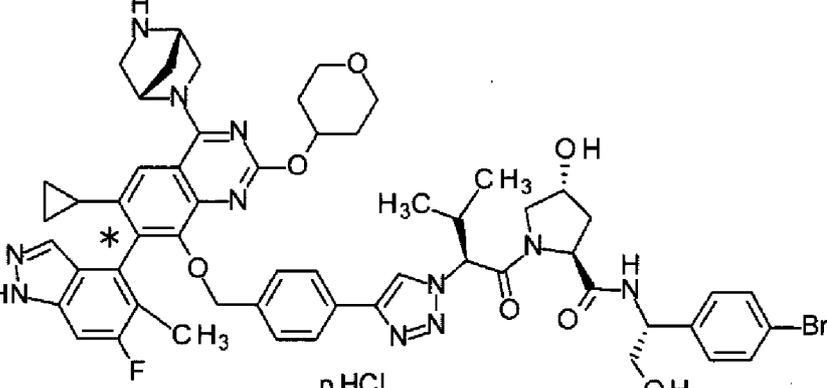
Ex	Str
1	
2	
3	

[0183] [Таблица 2-2]

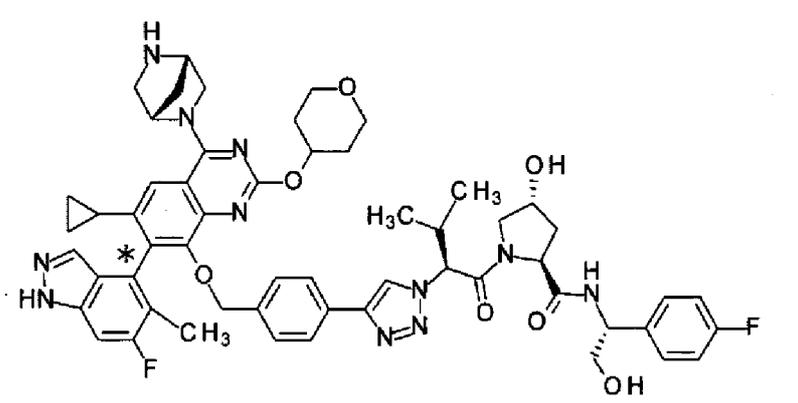
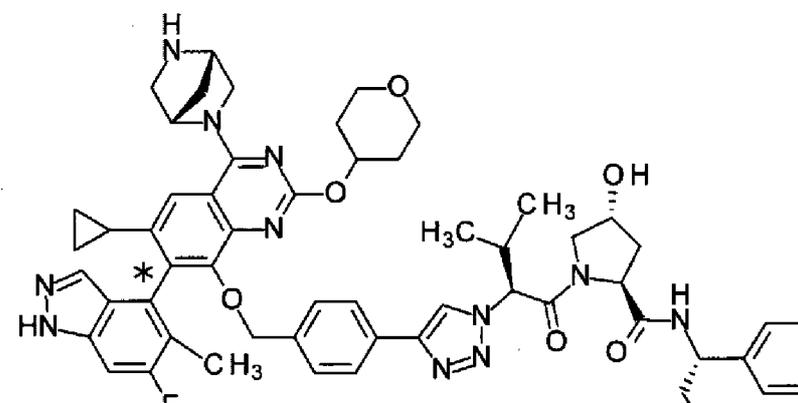
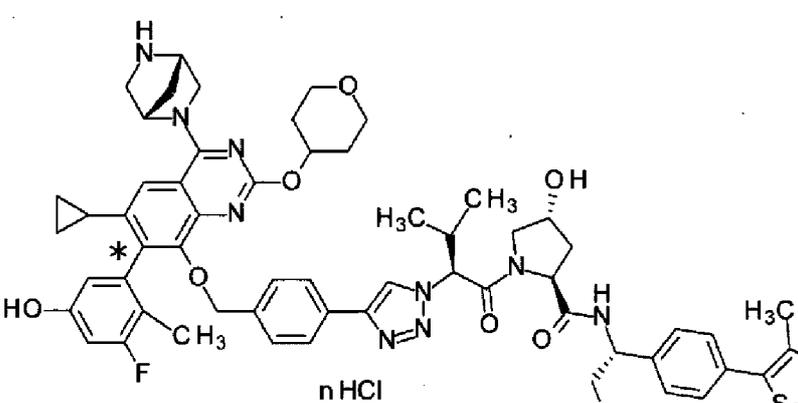


Ex	Str
7	 <p>Chemical structure 7: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom, a methyl group, and a morpholine ring. The core is linked via a methylene group to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring. This triazole is attached to a piperidine ring with two methyl groups and a hydroxyl group. The piperidine is linked to a chiral center with a hydroxyl group, which is connected to another para-substituted benzene ring. This benzene ring is attached to a thiazole ring with a methyl group. The entire structure is shown as a hydrochloride salt (n HCl).</p>
8	 <p>Chemical structure 8: Similar to structure 7, but the thiazole ring is substituted with a methyl group at the 4-position instead of the 5-position.</p>
9	 <p>Chemical structure 9: Similar to structure 7, but the chiral center has a methyl group instead of a hydroxyl group.</p>

[0185] [Таблица 2-4]

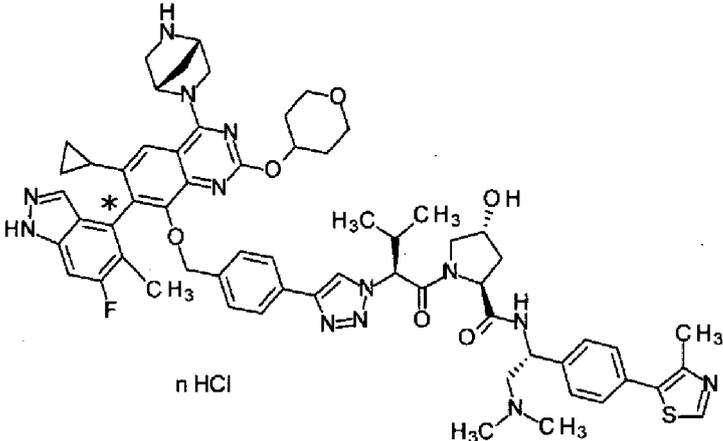
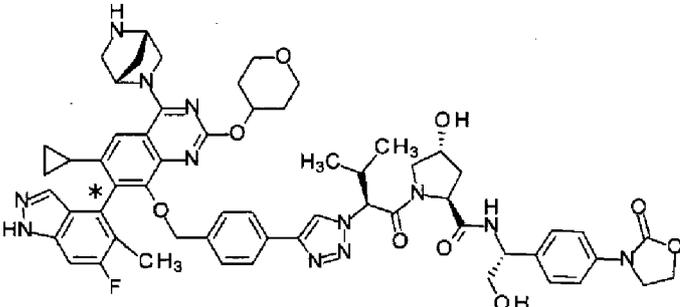
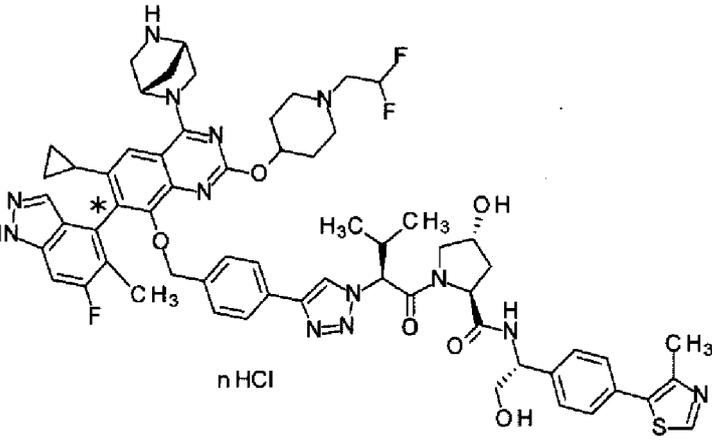
Ex	Str
10	
11	
12	

[0186] [Таблица 2-5]

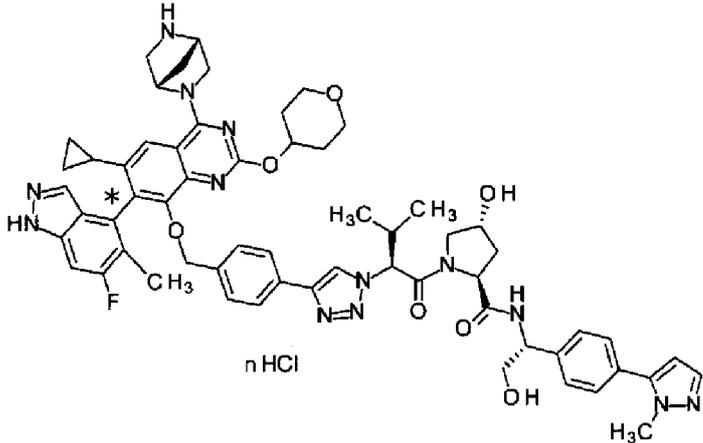
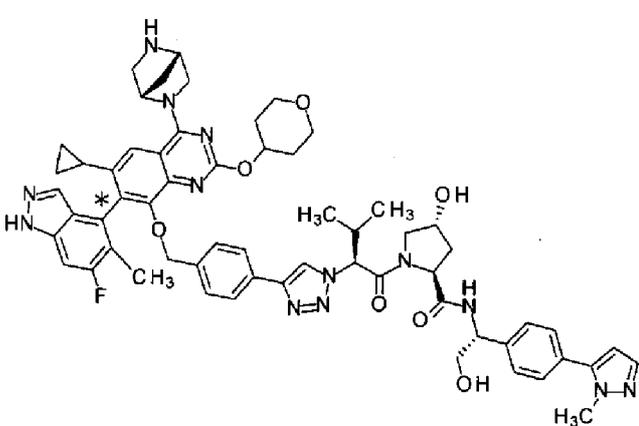
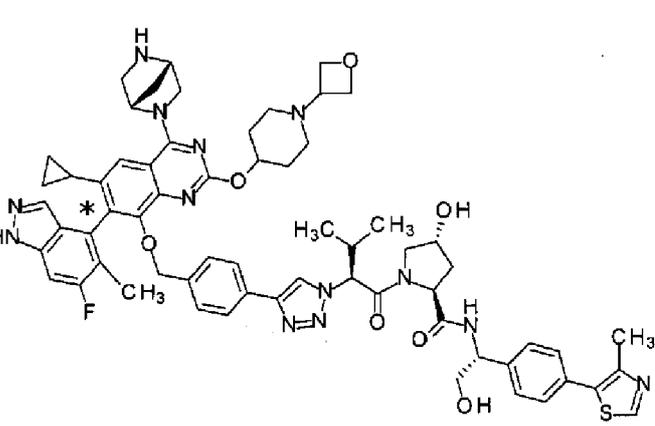
Ex	Str
13	
14	 <p>nHCl</p>
15	 <p>nHCl</p>

[0187] [Таблица 2-6]

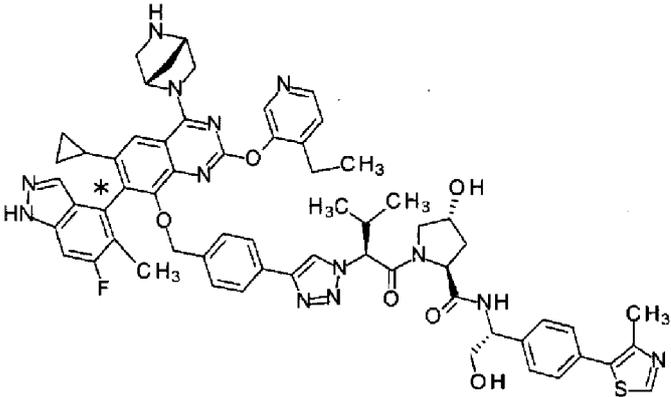
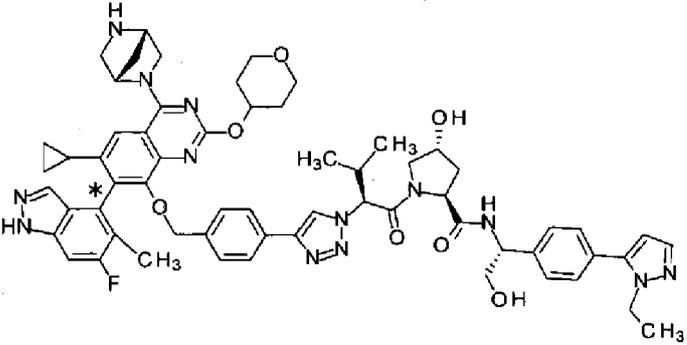
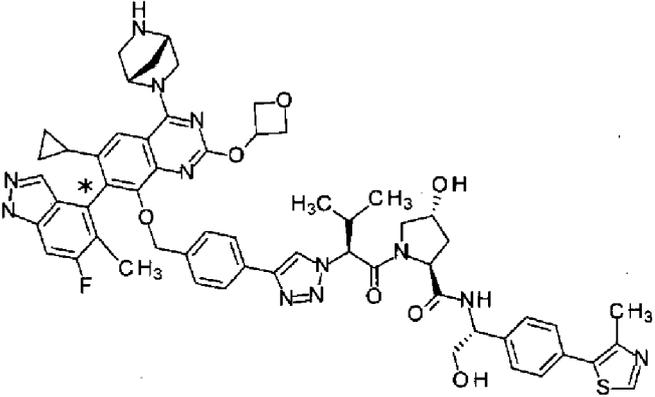


Ex	Str
19	 <p data-bbox="582 577 639 607">n HCl</p>
20	
21	 <p data-bbox="624 1554 681 1583">n HCl</p>

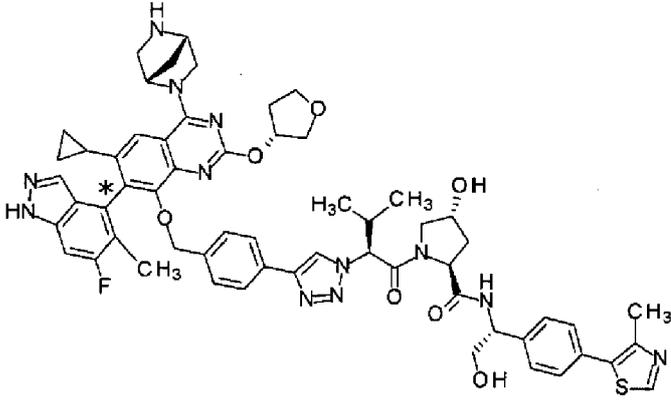
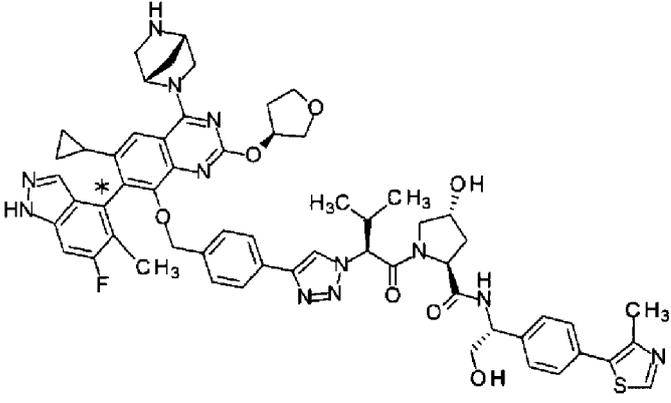
[0189] [Таблица 2-8]

Ex	Str
22	 <p>Chemical structure 22: A complex molecule featuring a central benzimidazole core with a cyclopropyl group, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked via a methylene bridge to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring. This triazole is attached to a chiral center with two methyl groups and a hydroxyl group. This chiral center is part of a piperidine ring system, which is further linked to another chiral center with a hydroxyl group and a 4-(methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group. The entire structure is shown as a hydrochloride salt (nHCl).</p>
23	 <p>Chemical structure 23: A complex molecule featuring a central benzimidazole core with a cyclopropyl group, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked via a methylene bridge to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring. This triazole is attached to a chiral center with two methyl groups and a hydroxyl group. This chiral center is part of a piperidine ring system, which is further linked to another chiral center with a hydroxyl group and a 4-(methyl-1H-imidazol-2-yl)phenyl group.</p>
24	 <p>Chemical structure 24: A complex molecule featuring a central benzimidazole core with a cyclopropyl group, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked via a methylene bridge to a para-substituted benzene ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring. This triazole is attached to a chiral center with two methyl groups and a hydroxyl group. This chiral center is part of a piperidine ring system, which is further linked to another chiral center with a hydroxyl group and a 4-(methyl-1,3,4-thiazol-2-yl)phenyl group.</p>

[0190] [Таблица 2-9]

Ex	Str
25	
26	
27	

[0191] [Таблица 2-10]

Ex	Str
28	 <p>Chemical structure 28 is a complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom, a methyl group, and a methoxy group. The methoxy group is linked to a para-substituted phenyl ring, which is further connected to a 1,2,4-triazole ring. This triazole ring is attached to a chiral center bearing two methyl groups and a hydroxyl group. This chiral center is linked to a pyrrolidine ring, which is in turn connected to another chiral center with a hydroxyl group. This second chiral center is linked to a para-substituted phenyl ring, which is connected to a 2-methylthiazole ring.</p>
29	 <p>Chemical structure 29 is identical to structure 28, showing the same complex molecule with a benzimidazole core, various substituents, and multiple chiral centers.</p>

[Таблица 2-11]

Ex	Str
48	
70	

[0192] [Таблица 3-1]

Ex	Syn	DAT
1	18#	ESI+: 1089,4
2	18	ESI-: 1088,6
3	18	ESI+: 1093,5
4	18	ESI+: 1105,9
5	18	ESI+: 1037,7
6	20, 7	ESI+: 1113,3
7	8, 7	ESI+: 1117,8
8	8	ESI+: 1117,3 ЯМР (100°C): 0,48-0,68 (4H, м), 0,77 (3H, уш.д), 1,07 (3H, уш.д), 1,35-1,43 (1H, м), 1,66-1,77 (3H, м), 1,87 (1H, уш.д), 1,89-1,97 (1H, м), 1,98-2,10 (3H, м), 2,01 (3H, д), 2,10-2,21 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,50-2,59 (1H, м), 3,06

		(1H, дд), 3,13 (1H, д), 3,35-3,45 (2H, м), 3,57-3,64 (1H, м), 3,65-3,75 (3H, м), 3,75-3,79 (1H, м), 3,80-3,90 (3H, м), 4,16 (1H, дд), 4,35 (1H, уш.с), 4,41-4,48 (1H, м), 4,48-4,56 (1H, м), 4,78-4,84 (2H, м), 4,84-4,95 (1H, м), 5,13 (1H, уш.с), 5,17-5,24 (1H, м), 5,24-5,31 (2H, м), 6,82 (2H, д), 7,30 (1H, д), 7,38-7,44 (4H, м), 7,44-7,48 (2H, м), 7,61 (2H, уш.д), 8,00 (1H, уш.д), 8,43 (1H, уш.с), 8,88 (1H, с), 12,75 (1H, уш.с)
9	18	ESI+: 1101,7
10	18	ESI+: 1087,7
11	18	ESI-: 1114,5
12	18	ESI+: 1098,6, 1100,8
13	20	ESI+: 1038,7
14	18	ESI+: 1020,5
15	20, 7	ESI+: 1093,5
16	18	ESI+: 1137,8
17	18	ESI+: 1119,7
18	18	ESI+: 1133,3
19	20, 7	ESI+: 1144,4
20	20	ESI+: 1105,7

[0193] [Таблица 3-2]

Ex	Syn	DAT
21	8, 7	ESI+: 1180,3
22	8, 7	ESI+: 1100,4
23	8	ESI+: 1100,4
24	8	ESI+: 1173,2
25	18#	ESI+: 1160,6 [M+Na] <sup>+</sup>
26	8	ESI+: 1114,5 ЯМР (100°C): 0,48-0,68 (4H, м), 0,77 (3H, уш.д), 1,03-1,10 (3H, м), 1,30 (3H, т), 1,35-1,43 (1H, м), 1,66-1,77 (3H, м), 1,87 (1H, уш.д), 1,89-1,97 (1H, м), 1,98-2,10 (3H, м), 2,01 (3H, д), 2,11-2,20 (1H, м), 2,50-2,60 (1H, м), 3,06 (1H, дд), 3,13 (1H, д), 3,35-3,45 (2H, м), 3,57-3,64 (1H, м), 3,65-3,75 (3H, м), 3,75-3,79 (1H, м), 3,80-3,93 (3H, м), 4,11 (2H, кв), 4,16 (1H, дд), 4,35 (1H, уш.с), 4,41-4,48 (1H, м), 4,49-4,57 (1H, м), 4,78-4,84 (2H, м), 4,87-4,96 (1H, м), 5,12 (1H, уш.с), 5,17-5,24 (1H, м), 5,24-5,32 (2H, м), 6,27 (1H, д), 6,82 (2H, д), 7,30 (1H, д), 7,35-7,40 (2H, м), 7,40-7,48

		(5H, м), 7,61 (2H, уш.д), 8,01 (1H, уш.д), 8,43 (1H, с), 12,75 (1H, уш.с)
27	8	ESI+: 1089,5
28	8	ESI+: 1103,3
29	8	ESI+: 1103,4

[Таблица 3-3]

Ex	Syn	DAT
48	48	ESI+: 1105,7 ЯМР (100°C): 0,48-0,68 (4H, м), 0,77 (3H, уш.д), 1,04-1,10 (3H, м), 1,14 (3H, д), 1,35-1,43 (1H, м), 1,74 (1H, уш.д), 1,87 (1H, уш.д), 1,89-1,97 (1H, м), 2,00 (3H, д), 2,01-2,10 (1H, м), 2,10-2,32 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,45-2,60 (1H, м), 3,06 (1H, дд), 3,14 (1H, д), 3,30 (3H, с), 3,60 (1H, уш.д), 3,65-3,78 (5H, м), 3,84 (1H, дд), 4,16 (1H, дд), 4,28 (1H, дд), 4,32-4,38 (2H, м), 4,45 (1H, уш.т), 4,52 (1H, уш.т), 4,78-4,85 (2H, м), 4,86-4,94 (1H, м), 5,14 (1H, уш.с), 5,28 (2H, д), 6,83 (2H, д), 7,30 (1H, д), 7,37-7,43 (4H, м), 7,45 (1H, д), 7,47 (1H, с), 7,59 (2H, уш.д), 8,00 (1H, уш.д), 8,42 (1H, с), 8,88 (1H, с), 12,75 (1H, уш.с)
70	70	ESI+: 1102,8 ЯМР (100°C): 0,48-0,68 (4H, м), 0,77 (3H, уш.д), 1,07 (3H, д), 1,14 (3H, д), 1,30 (3H, т), 1,35-1,43 (1H, м), 1,75 (1H, уш.д), 1,85-1,98 (2H, м), 2,00 (3H, д), 2,01-2,10 (1H, м), 2,42-2,51 (1H, м), 2,51-2,60 (1H, м), 3,07 (1H, дд), 3,16 (1H, д), 3,30 (3H, с), 3,60 (1H, уш.д), 3,65-3,78 (4H, м), 3,80 (1H, уш.с), 3,84 (1H, уш. дд), 4,07-4,15 (2H, м), 4,17 (1H, дд), 4,28 (1H, дд), 4,32-4,39 (2H, м), 4,42-4,48 (1H, м), 4,52 (1H, уш.т), 4,73-4,85 (2H, м), 4,87-4,96 (1H, м), 5,14 (1H, уш.с), 5,28 (2H, уш.д), 6,27 (1H, д), 6,83 (2H, д), 7,30 (1H, д), 7,35-7,40 (2H, м), 7,40-7,49 (5H, м), 7,59 (2H, уш.д), 8,01 (1H, уш.д), 8,42 (1H, с), 12,75 (1H, уш.с)

[0194] Пример исследования А: Оценка противоопухолевой активности у мышей с ксенотрансплантатом, полученным из клеточной линии колоректального рака GP2d с положительной мутацией KRAS G12D

Клетки GP2d (ECACC, 95090714) культивировали с использованием среды DMEM (среда Игла в модификации Дульбекко), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и добавленного в нее 2 мМ L-глутамин в присутствии 5% CO<sub>2</sub> при 37°C. Клетки GP2d собирали и суспендировали в PBS, к ним добавляли равное количество Matrigel (от Corning Incorporated) для получения клеточной суспензии 3,0x10<sup>6</sup> клеток/200 мкл. Самкам голых мышей в возрасте 6-8 недель (голые мыши BALB/c, от Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd) подкожно инокулировали клеточную суспензию в объеме 200 мкл на

мышь. Через неделю после инокуляции мышей разделяли на группы так, чтобы все группы имели примерно одинаковый объем опухоли, и начинали введение тестируемого соединения. Исследование проводили на 5 мышах из каждой группы, получавшей носитель, и группы, получавшей тестируемое соединение. Группе, получавшей носитель, растворитель вводили в хвостовую вену, и группе, получавшей тестируемое соединение, тестируемое соединение, растворенное в растворителе, вводили в хвостовую вену. Растворитель получали путем смешивания 4% об. этанола, 1% об. 50% (2-гидроксипропил)-β-циклодекстрина, 9% об. полиоксиэтиленгидрогенизированного касторового масла (НСО-40) и 86% об. 5% раствор глюкозы. Введение осуществляли один раз в неделю и всего три раза. Размер опухоли и массу тела измеряли два-три раза в неделю. Объем опухоли рассчитывали по следующей формуле.

[Объем опухоли (мм<sup>3</sup>)]=[размер по длинной оси опухоли (мм)] x [размер по короткой оси опухоли (мм)]<sup>2</sup>×0,5

Степень ингибирования роста опухоли (%) тестируемым соединением рассчитывали как 100%-ное ингибирование объема опухоли в группе, получавшей тестируемое соединение, в день начала лечения и 0%-ное ингибирование объема опухоли в группе, получавшей носитель, в конце 3 недель после первой обработки.

[Таблица 4]

Пр.	Количество введения (мг/кг)	Противоопухолевая активность через 3 недели после первого введения
8	30	85% ингибирование
26	30	90% ингибирование
48	30	85% ингибирование
70	30	74% ингибирование

[0195] Пример исследования В: Оценка противоопухолевой активности у мышей с ксенотрансплантатом, полученным от пациента-человека с раком легкого с положительной мутацией KRAS G12D

Самок голых мышей в возрасте 4-6 недель (Стр:ЯМР1-Foxn1nu, из Charles River) содержали в специальном помещении и им подкожно инокулировали опухоль, полученную от пациента-человека с раком легких (название модели: LXFA 2204) (от Charles River)). Мышей разделяли на группы примерно через месяц после инокуляции и начинали введение тестируемого соединения. Исследование проводили на 8 мышах, каждая из группы, получавшей носитель, и группы, получавшей тестируемое соединение. Группе, получавшей носитель, растворитель вводили в хвостовую вену, и группе, получавшей тестируемое соединение, тестируемое соединение, растворенное в растворителе, вводили в хвостовую вену. Растворитель получали путем смешивания 4% об. этанола, 1% об. 50% (2-гидроксипропил)-β-циклодекстрина, 9% об. полиоксиэтиленгидрогенизированного касторового масла (НСО-40) и 86% об. 5% раствор глюкозы. Введение группе тестируемого соединения осуществляли два раза в неделю и всего 6 раз. Размер опухоли и массу тела

измеряли два раза в неделю. Объем опухоли рассчитывали по следующей формуле.

[Объем опухоли (мм<sup>3</sup>)]=[размер по длинной оси опухоли (мм)] x [размер по короткой оси опухоли (мм)]<sup>2</sup>×0,5

Степень ингибирования роста опухоли (%) тестируемым соединением рассчитывали как 100%-ное ингибирование объема опухоли в группе, получавшей тестируемое соединение, за день до начала лечения, и 0%-ное ингибирование объема опухоли в группе, получавшей носитель, в конце 3 недель после первой обработки.

Если объем опухоли в группе, получавшей тестируемое соединение, был меньше, чем объем опухоли за день до начала лечения, рассчитывали степень регрессии опухоли (%) тестируемого соединения, принимая, что объем опухоли за день до начала лечения составлял 0% регрессии, а объем опухоли 0 составлял 100% регрессии.

[Таблица 5]

Пр.	Количество введения (мг/кг)	Противоопухолевая активность через 3 недели после первого введения.
8	30	18% регрессии
26	30	79% ингибирование
48	30	79% ингибирование
70	30	77% ингибирование

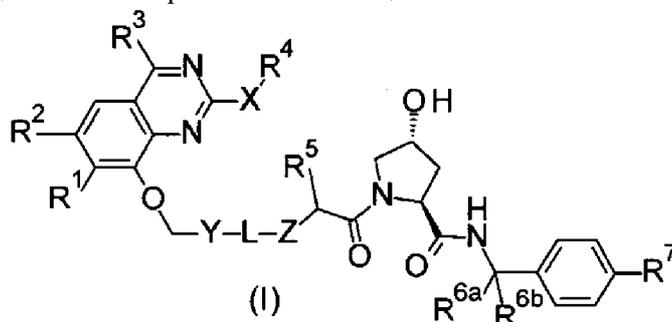
#### Промышленная применимость

[0196] Соединение или его соль по настоящему изобретению обладает превосходным индуцирующим деградацию действием на мутантный белок KRAS G12D, полезно в качестве ингибитора мутантного KRAS G12D и может быть использовано в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

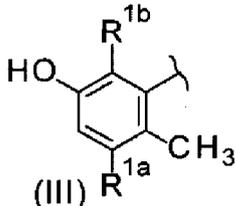
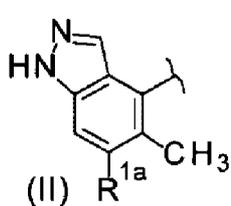
1. Фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких,

содержащая соединение следующей формулы (I) или его соль и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов:



где

R<sup>1</sup> представляет собой следующую формулу (II) или (III):



R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

R<sup>2</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-3</sub> алкил, циклопропил или винил,

R<sup>3</sup> представляет собой следующую формулу (IV):

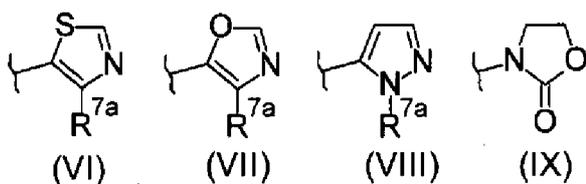


R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub> алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

R<sup>5</sup> представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или C<sub>3-6</sub> циклоалкил,

R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup>, которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, или R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

R<sup>7</sup> представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



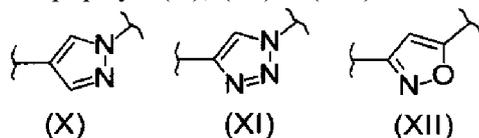
$R^{7a}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

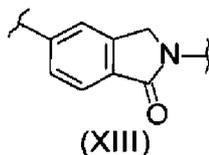
Y представляет собой фенилен или пиридиндиил,

L представляет собой связь,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C=O$ ,

Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



или Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII):



2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

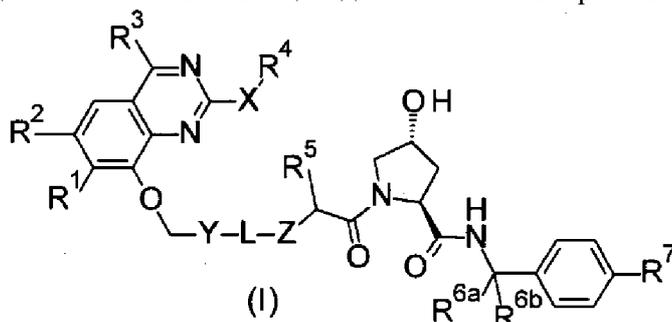
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-

ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, и

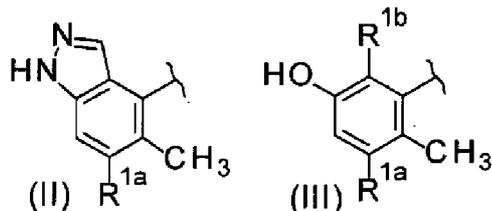
(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида.

3. Применение соединения следующей формулы (I) или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких:



где

$R^1$  представляет собой следующую формулу (II) или (III):



$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

$R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил,

$R^3$  представляет собой следующую формулу (IV):



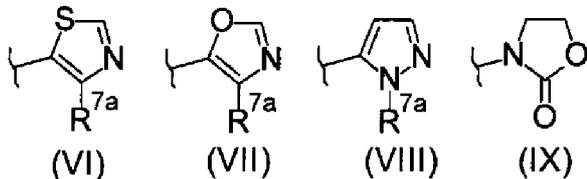
$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из

группы, состоящей из F, OH и N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, или R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

R<sup>7</sup> представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



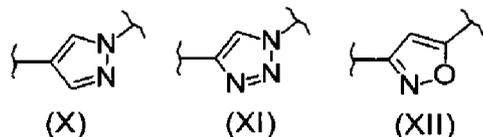
R<sup>7a</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub> алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

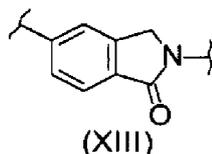
Y представляет собой фенилен или пиридиндиил,

L представляет собой связь, C<sub>1-3</sub> алкилен или C=O,

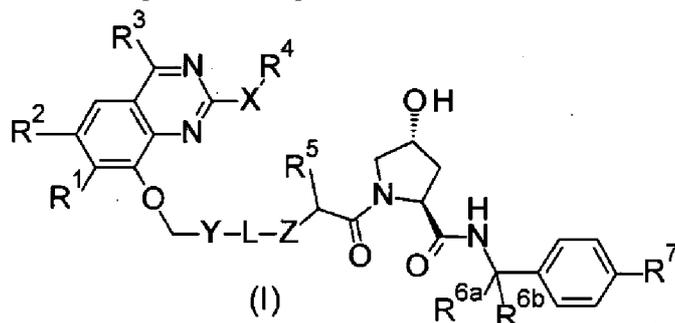
Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



или Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII):

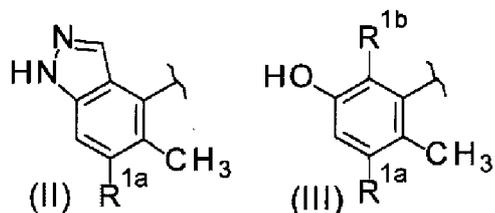


4. Соединение следующей формулы (I) или его соль для применения при лечении колоректального рака и/или рака легких:



где

R<sup>1</sup> представляет собой следующую формулу (II) или (III):



$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

$R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил,

$R^3$  представляет собой следующую формулу (IV):

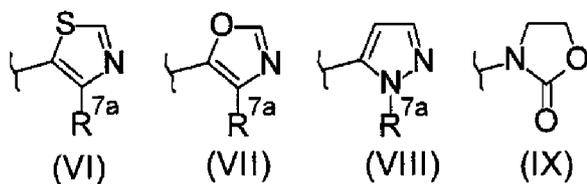


$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ , или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

$R^7$  представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



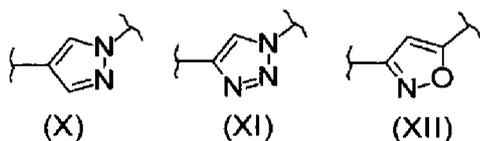
$R^{7a}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

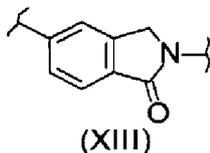
Y представляет собой фенилен или пиридиндиил,

L представляет собой связь,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C=O$ ,

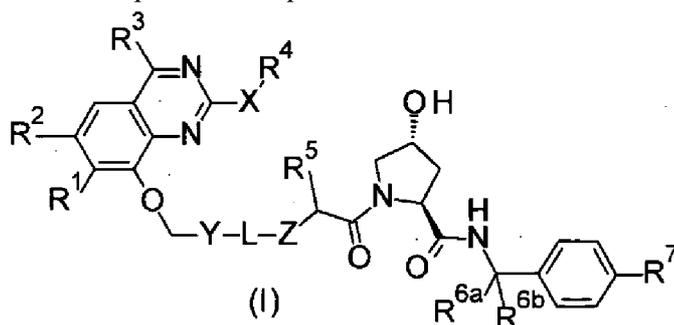
Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



или Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII):

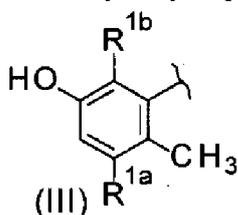
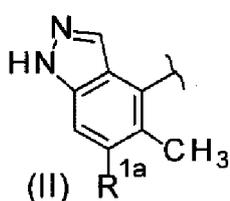


5. Применение соединения следующей формулы (I) или его соли для лечения колоректального рака и/или рака легких:



где

$R^1$  представляет собой следующую формулу (II) или (III):



$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

$R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил,

$R^3$  представляет собой следующую формулу (IV):

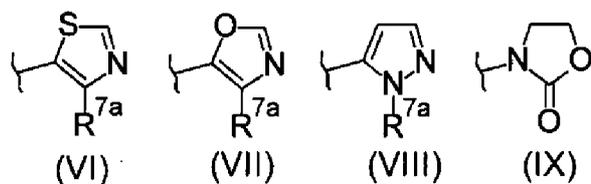


$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ , или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

$R^7$  представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



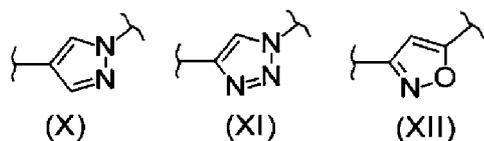
$R^{7a}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

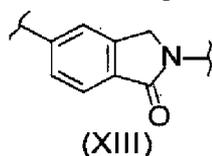
Y представляет собой фенилен или пиридиндиил,

L представляет собой связь,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C=O$ ,

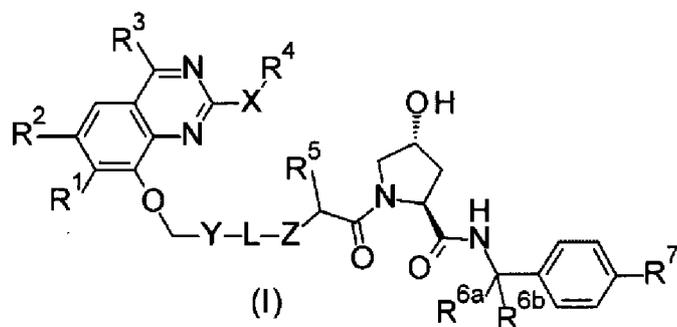
Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



или Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII):

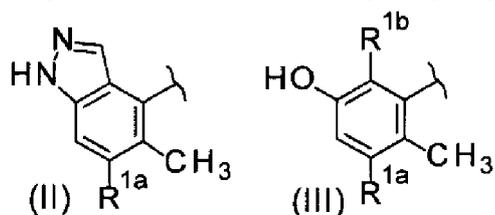


6. Способ лечения колоректального рака и/или рака легких, включающий введение эффективного количества соединения следующей формулы (I) или его соли субъекту:



где

$R^1$  представляет собой следующую формулу (II) или (III):



$R^{1a}$  и  $R^{1b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или F,

$R^2$  представляет собой галоген,  $C_{1-3}$  алкил, циклопропил или винил,

$R^3$  представляет собой следующую формулу (IV):

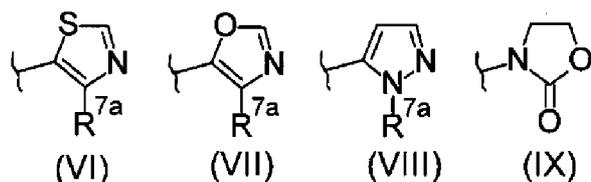


$R^4$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пирролидинил или необязательно замещенный пиперидинил,

$R^5$  представляет собой этил, изопропил, трет-бутил или  $C_{3-6}$  циклоалкил,

$R^{6a}$  и  $R^{6b}$ , которые являются одинаковыми или отличаются друг от друга, представляют собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из F, OH и  $N(CH_3)_2$ , или  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  образуют циклопропил вместе с углеродом, к которому они присоединены,

$R^7$  представляет собой H, галоген или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (VI), (VII), (VIII) и (IX):



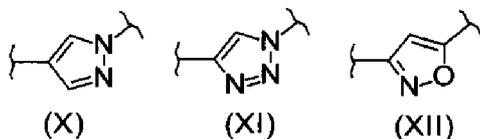
$R^{7a}$  представляет собой H или  $C_{1-3}$  алкил, необязательно замещенный OH,

X представляет собой O,

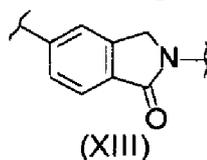
Y представляет собой фенилен или пиридиндил,

L представляет собой связь,  $C_{1-3}$  алкилен или  $C=O$ ,

Z представляет собой NH или группу, выбранную из группы, состоящей из следующих формул (X), (XI) и (XII):



или Y-L-Z представляет собой следующую формулу (XIII):



7. Фармацевтическая композиция для лечения колоректального рака и/или рака легких,

содержащая соединение формулы (I) или его соль и один или более

фармацевтически приемлемых эксципиентов,

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида, и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамида.

8. Фармацевтическая композиция по п. 7, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7M)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида.

9. Фармацевтическая композиция по п. 7, где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(7P)-6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида.

10. Применение соединения формулы (I) или его соли для получения фармацевтической композиции для лечения колоректального рака и/или рака легких,

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[({(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-

гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида.

11. Соединение формулы (I) или его соль для применения при лечении колоректального рака и/или рака легких,

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида, и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-[(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил]-4-гидрокси-L-пролинамида.

12. Применение соединения формулы (I) или его соли для лечения колоректального рака и/или рака легких,

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-

ил]-2-{{1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил}окси}-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{{(1R)-1-[4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида, (4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, и (4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{{(1R)-1-[4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида.

13. Способ лечения колоректального рака и/или рака легких, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его соли субъекту,

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1R)-2-гидрокси-1-{{4-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]фенил}этил]-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-2-{{1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил}окси}-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{{4-{{6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-

ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(оксан-4-ил)окси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида,

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-{(1R)-2-гидрокси-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил}-L-пролинамида, и

(4R)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(6-циклопропил-4-[(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-7-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-[(2S)-2-метоксипропокси]хиназолин-8-ил}окси)метил]фенил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-метилбутаноил]-N-{(1R)-1-[4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)фенил]-2-гидроксиэтил}-4-гидрокси-L-пролинамида.

По доверенности