



- (51) МПК
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 213/84 (2020.08); *C07D 401/12* (2020.08); *C07D 413/14* (2020.08); *C07D 401/14* (2020.08); *A61K 31/444* (2020.08); *A61K 31/4545* (2020.08); *A61K 31/506* (2020.08); *A61K 31/5377* (2020.08); *A61K 31/496* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08)

C2

C5

C4

C8

C2

RU

RU

2742485

C2

(21)(22) Заявка: 2019100164, 13.06.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.06.2017Дата регистрации:
08.02.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
13.07.2016 CN 201610550151.3

(43) Дата публикации заявки: 13.08.2020 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 08.02.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.02.2019(86) Заявка РСТ:
CN 2017/088038 (13.06.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/010514 (18.01.2018)Адрес для переписки:
119019, Москва, ул. Гоголевский бульвар, 11

(72) Автор(ы):

КУН Норман Сянлон (CN),
ЧЖОУ Чao (CN),
ЧЖЭН Жисян (CN)

(73) Патентообладатель(и):

НАНЦЗИН ИННОКЭАР ФАРМА ТЕК
КО., ЛТД. (CN)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006000420 A1, 05.01.2006. RU
2340605 C2, 10.12.2008. WO 2008065282 A2,
05.06.2008. WO 2007017577 A1, 15.02.2007. CN
1508130 A, 30.06.2004. CN 102471280 A,
23.05.2012. WO 2007059341 A3, 29.11.2007. WO
2013024427 A1, 21.02.2013. WO 2006009741 A1,
26.01.2006. Gaoquan Li et al. "Synthesis and
biological evaluation of 1-(2,4,5-trisubstituted
(см. прод.)

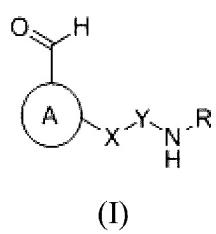
(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ИСПОЛЬЗУЕМОЕ КАК ИНГИБИТОР FGFR

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, соединениям, указанным в п. 6 формулы изобретения, обладающим свойствами ингибитора активности FGFR, фармацевтической композиции на их основе, их применению при получении лекарственного средства для лечения или предупреждения заболеваний, а также способу лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных FGFR. В общей

формуле (I) кольца A и R, каждое независимо, выбраны из группы, состоящей из замещенных или незамещенных 6-членных гетероарильных групп с 1-2 атомами азота, и при наличии замещения A или R могут быть замещены одним или двумя заместителями в любом положении, и такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C8 алкила, -C(O)¹, -OR¹ и -NR²R³, где указанная алкильная группа необязательно замещена одним

R U 2 7 4 2 4 8 5 C 2



заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-\text{OR}^4$; X представляет собой NR^7 ; Y представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$; $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ и R^4 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода и С1-С8 алкила; R^7 представляет собой С1-С8 алкил. 6 н. и 6 з.п. ф-лы, 26 пр.

(56) (продолжение):

phenyl)-3-(5-cyanopyrazin-2-yl)ureas as potent Chk1 kinase inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16 (2006) 2293-2298. Kentaro Nagamatsu "Reactions of 2-Triphenylphosphoimino-1-azaazulenes with Aryl Isocyanates and Aryl Isothiocyanates", Heterocycles, Vol 67, No. 1, 2006, pp.337-351. Jonathan Clayden et al "N,N'-Diarylureas: A New Family of Atropisomers Exhibiting Highly Diastereoselective Reactivity", J. Org. Chem. Vol. 73, No. 12, 2008, pp. 44-15-4423. Ki-Hyun Kim et al. "Conformational Switching on Platinum(II) Coordination Plane Triggered by Oxalate Anion", Bulletin of the Korean Chemical Society 2011, Vol. 32, No. 9, pp. 3497-3500. Tsan-Wen Lu et al. "Molecular Switch Based on Very Weak Association between BPX26C6 and Two Recognition Units", ORGANIC LETTERS, 2013, Vol. 15, No. 22, 5742-5745 . Zhao Yang et al. "Identification of inhibitors for vascular endothelial growth factor receptor by using dynamic combinatorial chemistry", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 26, Issue 7, 2016, pp. 1671-1674. Ying An et al. "Design and synthesis of novel benzoxazole analogs as Aurora B kinase inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 26, Issue 13, 2016, pp. 3067-3072.

R U 2 7 4 2 4 8 5 C 2

R U 2 7 4 2 4 8 5 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 742 485⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 213/84 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 213/84 (2020.08); *C07D 401/12* (2020.08); *C07D 413/14* (2020.08); *C07D 401/14* (2020.08); *A61K 31/444* (2020.08); *A61K 31/4545* (2020.08); *A61K 31/506* (2020.08); *A61K 31/5377* (2020.08); *A61K 31/496* (2020.08); *A61P 35/00* (2020.08)

(21)(22) Application: 2019100164, 13.06.2017

(24) Effective date for property rights:
13.06.2017

Registration date:
08.02.2021

Priority:

(30) Convention priority:
13.07.2016 CN 201610550151.3

(43) Application published: 13.08.2020 Bull. № 23

(45) Date of publication: 08.02.2021 Bull. № 4

(85) Commencement of national phase: 13.02.2019

(86) PCT application:
CN 2017/088038 (13.06.2017)

(87) PCT publication:
WO 2018/010514 (18.01.2018)

Mail address:
119019, Moskva, ul. Gogolevskij bulvar, 11

(72) Inventor(s):

KUN Norman Syanlon (CN),
CHZHOU Chao (CN),
CHZHEN Zhisyan (CN)

(73) Proprietor(s):

NANTSZIN INNOKEAR FARMA TEK KO.,
LTD. (CN)

R U 2 7 4 2 4 8 5 C 2

(54) HETEROCYCLIC COMPOUND USED AS A FGFR INHIBITOR

(57) Abstract:

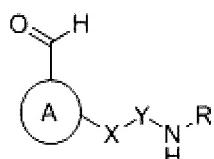
FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, compounds specified in 6 claims, having FGFR activity inhibitor properties, pharmaceutical compositions based thereon, use thereof in preparing a drug for treating or preventing diseases, as well as a method of treating or preventing diseases mediated by FGFR. In general formula (I), rings A and R, each independently, are selected from a group consisting of substituted or unsubstituted 6-member heteroaryl groups with 1 to 2

nitrogen atoms, and in the presence of substitution, A or R can be substituted with one or two substituents in any position, and such substitute is independently selected from a group consisting of halogen, cyano, C1-C8 alkyl, -C(O)R¹, -OR¹ and -NR²R³, wherein said alkyl group is optionally substituted with one substitute selected from a group consisting of -OR⁴; X is NR⁷; Y is -C(O)-; R¹, R², R³ and R⁴, each independently selected from a group consisting of hydrogen and C1-C8 alkyl; R⁷ is C1-C8 alkyl.

R U 2 7 4 2 4 8 5 C 2

R U 2 7 4 2 4 8 5 C 2



(I)

EFFECT: heterocyclic compound used as FGFR inhibitor.

12 cl, 26 ex

Область техники

Данное изобретение относится к гетероциклическому соединению, к способу получения фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, и к его применению в качестве ингибитора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR).

- 5 Соединение по данному изобретению можно использовать для лечения или предупреждения родственных заболеваний, опосредованных FGFR, таких как рак.

Уровень техники

Факторы роста фибробластов (FGF) принадлежат к семейству полипептидов, кодируемым семейством генов FGF, и имеют разную биологическую активность и

- 10 соответствующие структуры. В настоящее время в семействе FGF идентифицированы 22 члена. Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой класс трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, которые опосредуют передачу сигналов FGF в цитоплазму. В настоящее время подтверждены 4 FGFR с независимыми
15 генетическими кодами, т.е. FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4. Все они представляют собой одноцепочечные молекулы глюкопротеина, состоящие из внеклеточной области, трансмембранный области и внутриклеточной области. Взаимодействие между
рецептором и лигандом вызывает димеризацию и аутофосфорилирование рецептора, а также образование комплекса с мембраносвязывающим белком и цитоплазматическим хелперным белком, опосредуя передачу многочисленных сигналов. Система передачи
20 сигналов FGFR-FGF играет важную роль в огромном множестве биологических процессов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, миграция, ангиогенез и регенерация тканей.

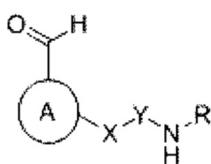
FGFR4 является основным подтипом рецепторов FGF в печени. С FGFR4 могут связываться 10 из более чем 20 факторов роста фибробластов (FGF),

- 25 идентифицированных на данный момент, при этом только FGF19 связывается с FGFR4 специфически. Исследования, проведенные за последние годы, показали, что изменения, такие как сверхэкспрессия, мутация, транслокация и усечение FGFR4 связаны с прогрессированием у человека различных видов рака, включая рабдомиосаркому, почечноклеточную карциному, миелому, рак молочной железы, рак желудка, рак
30 толстой кишки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы и гепатоцеллюлярный рак.

Таким образом, можно спрогнозировать, что селективное ингибирование FGFR4 можно использовать для лечения вышеуказанных видов рака и, в частности, опухолей, в которых присутствует активированный мутант рецепторной тирозинкиназы, или
35 рецепторная тирозинкиназа активирована, и они являются особенно чувствительными к указанному типу ингибиторов.

Описание изобретения

Задача данного изобретения заключается в обеспечении соединения, представленного Формулой I, его изомера, пролекарства, стабильного изотопного производного или
40 фармацевтически приемлемой соли



(I)

где кольца А и R, каждое независимо, выбраны из группы, состоящей из замещенных или незамещенных арильных и гетероарильных групп, и при наличии замещения А или

R могут быть замещены одним или более заместителями, и такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, арила, гетероарила, формила, -C(O)R¹, карбоксила, 5 алкенила, алкинила, -OR¹ и -NR²R³, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, -OR⁴, -OC(O)NR⁵R⁶, -C(O)OR⁴, 10 -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁴, -NR⁵S(O)mR⁴, 15 -SR⁴, -NR⁴S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O)mNR⁵R⁶;

X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, NR⁷, O и S;

Y выбран из группы, состоящей из -C(O)-, -C(=NR⁹)- и -S(O)m-;

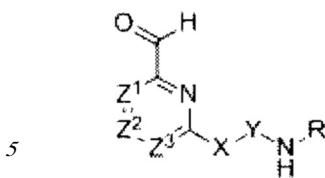
15 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического арила, алкенила и алкинила, где указанные R² и R³, или R⁵ и R⁶ вместе с атомом N, к которому они присоединены, 20 могут образовывать 3-7-членную гетероциклическую группу; и указанные R⁷ и R⁸ вместе с атомом C, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членный циклик или 3-8-членный моноциклический гетероциклик;

25 R⁷ и R⁸, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, арила, гетероарила, формила, -C(O)R¹, карбоксила, алкенила, алкинила, -OR¹ и -NR²R³, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, -OR⁴, -OC(O)NR⁵R⁶, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁴, 30 -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁴, -NR⁵S(O)mR⁴, -SR⁴, -NR⁴S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O)mNR⁵R⁶;

35 R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, арила, гетероарила, формила, C(O)R¹, алкенила и алкинила, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, -OR⁴, -OC(O)NR⁵R⁶, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁴, -NR⁵S(O)mR⁴, -SR⁴, -NR⁴S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O) 40 mNR⁵R⁶; и

и равен 1 или 2.

В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение, представленное Общей формулой (I), его изомер, пролекарство или фармацевтически приемлемая соль, причем соединение, представленное Формулой I, изображено в 45 Формуле II:



(II)

10 Z^1, Z^2 и Z^3 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из $CR^{Z1}, CR^{Z2}, CR^{Z3}$
или N , и

если Z^1 представляет собой N , то в то же время Z^2 и Z^3 не представляют собой N ;

если Z^2 представляет собой N , то в то же время Z^1 и Z^3 не представляют собой N ;

если Z^3 представляет собой N , то в то же время Z^1 и Z^2 не представляют собой N ;

15 R^{Z1}, R^{Z2} и R^{Z3} каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, арила, гетероарила, формила, $-C(O)R^1$, карбоксила, алкенила, алкинила, $-OR^1$ и $-NR^2R^3$, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная 20 группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, $-OR^4, -OC(O)NR^5R^6, -C(O)OR^4, -C(O)NR^5R^6, -C(O)R^4, -NR^5R^6, -NR^5C(O)R^4, -NR^4C(O)NR^5R^6, -S(O)mR^4, -NR^5S(O)mR^4, -SR^4, -NR^4S(O)mNR^5R^6$ и $-S(O)mNR^5R^6$;

25 X выбран из группы, состоящей из CR^7R^8, NR^7, O и S ;

Y выбран из группы, состоящей из $-C(O)-, -C(=NR^9)-$ и $-S(O)m-$;

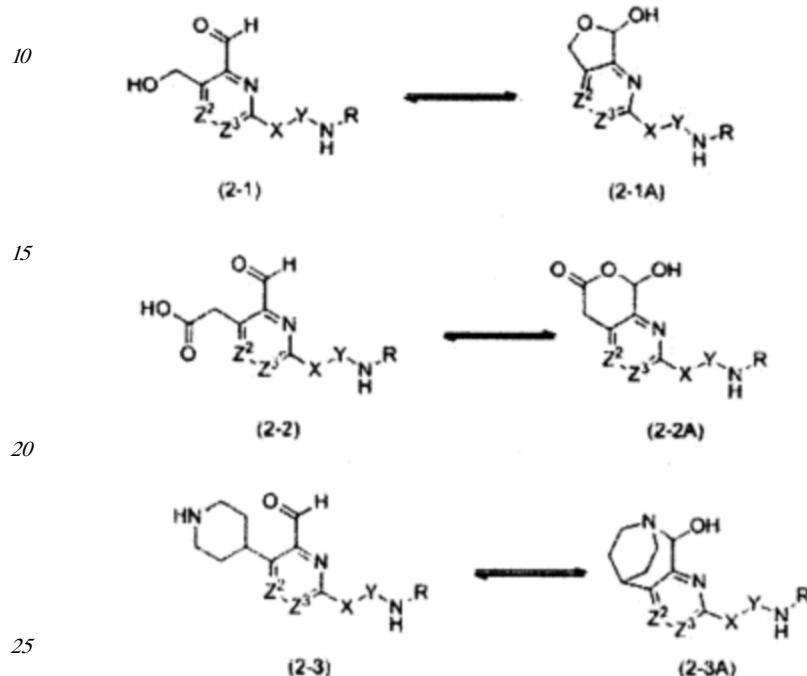
30 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и R^6 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического арила, алкенила и алкинила, где указанные R^2 и R^3 , или R^5 и R^6 вместе с атомом N , к которому они присоединены, могут образовывать 3-7-членную гетероциклическую группу; и указанные R^7 и R^8 вместе с атомом C , к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членную циклическую или 3-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу;

35 R^7 и R^8 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, арила, гетероарила, формила, $-C(O)R^1$, карбоксила, алкенила, алкинила, $-OR^1$ и $-NR^2R^3$, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, $-OR^4, -OC(O)NR^5R^6, -C(O)OR^4, -C(O)NR^5R^6, -C(O)R^4, -NR^5R^6, -NR^5C(O)R^4, -NR^4C(O)NR^5R^6, -S(O)mR^4, -NR^5S(O)mR^4, -SR^4, -NR^4S(O)mNR^5R^6$ и $-S(O)mNR^5R^6$;

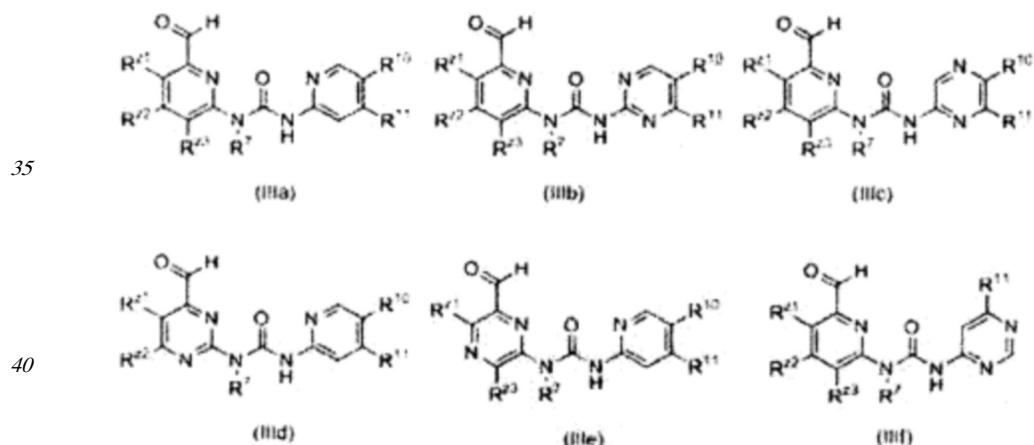
40 R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, арила, гетероарила, формила, $C(O)R^1$, алкенила и алкинила, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями,

выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, -OR⁴, -OC(O)NR⁵R⁶, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁴, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁴, -NR⁵S(O)mR⁴, -SR⁴, -NR⁴S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O)mNR⁵R⁶; и

если Z¹ представляет собой ССН₂OH, ССН₂COOH или С-(4-пиперидин), то соединения (2-1), (2-2) и (2-3) могут присутствовать в форме изомеров (2-1A), (2-2A) и (2-3A):



В другом варианте реализации данного изобретения предложено соединение, представленное Общей формулой (I), его изомер, пролекарство, стабильное изотопное производное или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение, 30 представленное Формулой I, имеет Формулу IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe или IIIf:



R^{Z1}, R^{Z2}, R^{Z3}, R¹⁰ и R¹¹, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, 45 арила, гетероарила, формила, -C(O)R¹, карбоксила, алкенила, алкинила, -OR¹ и -NR²R³, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного

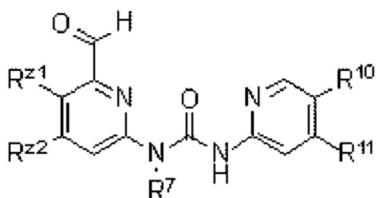
гетероциклила, $-OR^4$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^4$, $-NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-S(O)mR^4$, $-NR^5S(O)mR^4$, $-SR^4$, $-NR^4S(O)mNR^5R^6$ и $-S(O)mNR^5R^6$;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-

5 8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или
моноциклического арила, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая,
арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более
заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C8 алкила,
10 C3-C8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, $-OR^4$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$,
 $-C(O)R^4$, $-NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^4$, $-NR^4C(O)NR^5R^6$, $-S(O)mR^4$, $-NR^5S(O)mR^4$, $-SR^4$, $-NR^4S(O)$
mNR⁵R⁶ и $-S(O)mNR^5R^6$;

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из
водорода, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила,
моноциклического гетероарила или моноциклического арила, алкенила и алкинила,
где указанные R^2 и R^3 , или R^5 и R^6 вместе с атомом N, к которому они присоединены,
могут образовывать 3-7-членную гетероциклическую группу; и указанные R^7 и R^8 вместе
с атомом C, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членную
20 циклическую или 3-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу; и
указанные R^2 и R^3 , или R^5 и R^6 вместе с атомом N, к которому они присоединены,
могут образовывать 3-8-членную гетероциклическую группу.

25 В дополнительном варианте реализации данного изобретения предложено соединение,
представленное Общей формулой (I), его изомер, пролекарство, стабильное изотопное
производное или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение,
представленное Формулой I, имеет Формулу IV:



(IV)

30 R^{Z1} и R^{Z2} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена,
C1-C4 алкила, C3-C7 циклила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, 5-6-
членного моноциклического гетероарила или моноциклического арила, формила, кето,
карбоксила, циано, OR^1 и NR^2R^3 , где указанная алкильная, циклическая,
40 гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним
или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси,
C1-C4 алкила, C3-C7 циклила, 4-6-членного гетероциклила, арила или гетероарила;

45 R^7 выбран из группы, состоящей из H, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила, 3-8-членного
моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического
ариила, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или
гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями,
выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, C1-C8 алкила, C3-C8 циклила,
3-8-членного гетероциклила, $-OR^4$, $-OC(O)NR^5R^6$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^5R^6$, $-C(O)R^4$, $-NR^5R^6$,

-NR⁵C(O)R⁴, -NR⁴C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁴, -NR⁵S(O)mR⁴, -SR⁴, -NR⁴S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O)mNR⁵R⁶;

R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, С1-С4

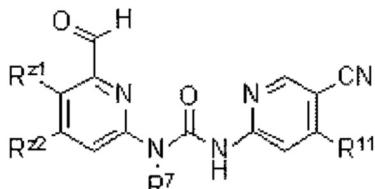
галогеналкила и циано;

R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, С1-С4 алкила, С1-С4 галогеналкокси, С1-С6 алкокси, HO-C1-С4 алкокси, циано, NR²R³, С1-С4 алкокси-С1-С4 алкокси и С1-С4 алкокси-С1-С4 галогеналкокси;

R¹, R² и R³, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического арила, С1-С3 алкилтиола и галогеналкокси, в любом положении замещенного гидрокси-группой; и

R⁴, R⁵ и R⁶ каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического арила, алкенила и алкинила, где указанные R² и R³, или R⁵ и R⁶ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 3-7-членную гетероциклическую группу; и указанные R⁷ и R⁸ вместе с атомом C, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членную циклическую группу или 3-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу.

В дополнительном варианте реализации данного изобретения предложено соединение, представленное Общей формулой (I), его изомер, пролекарство, стабильное изотопное производное или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение, представленное Формулой I, имеет Формулу V:



(V)

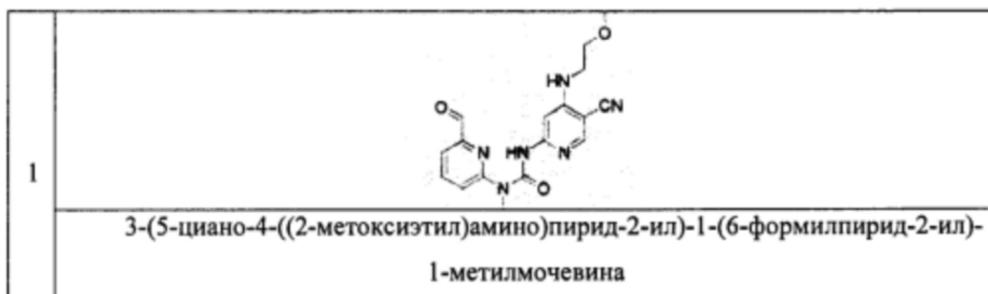
R^{Z1} и R^{Z2}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, С1-С4 алкила, С3-С7 циклила, 5-6-членного моноциклического гетероциклила, 5-6-членного моноциклического гетероарила или моноциклического арила, формила и карбоксила, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, С1-С4 алкила, 5-6-членного гетероциклила, арила или гетероарила;

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода, С1-С4 алкила и С3-6 циклила, где указанная алкильная или циклическая группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из С1-С3 алкила и 4-6-членного моноциклического гетероциклила;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из NR²R³, С1-С3 алкокси и -O(CH₂)₀₋₁R⁴; где R⁴ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, HO-C1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила

или моноциклического арила, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, -OR⁵, -OC(O)NR⁵R⁶, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)R⁵, -NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁷C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁵, -NR⁵S(O)mR⁶, -SR⁵, -NR⁷S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O)mNR⁵R⁶; R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического арила, С1-С3 алкилтиола и галогеналкокси, в любом положении замещенного гидрокси-группой, где указанная алкильная, циклическая, гетероциклическая, арильная или гетероарильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного гетероциклила, -OR⁵, -OC(O)NR⁵R⁶, -C(O)OR⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -C(O)R⁵, -NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, -NR⁷C(O)NR⁵R⁶, -S(O)mR⁵, -NR⁵S(O)mR⁶, -SR⁵, -NR⁷S(O)mNR⁵R⁶ и -S(O)mNR⁵R⁶; и R⁴, R⁵ и R⁶ каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, С1-С8 алкила, С3-С8 циклила, 3-8-членного моноциклического гетероциклила, моноциклического гетероарила или моноциклического арила, алкенила и алкинила, где указанные R² и R³, или R⁵ и R⁶ вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 3-7-членную гетероциклическую группу; и указанные R⁷ и R⁸ вместе с атомом C, к которому они присоединены, могут образовывать 3-8-членную циклическую группу или 3-8-членную моноциклическую гетероциклическую группу.

Типичные соединения по данному изобретению включают, но не ограничиваются этим:



35

40

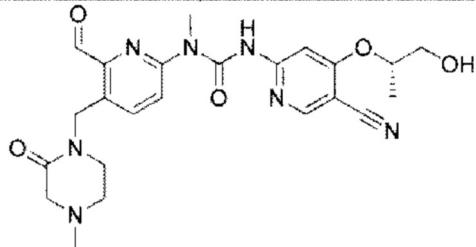
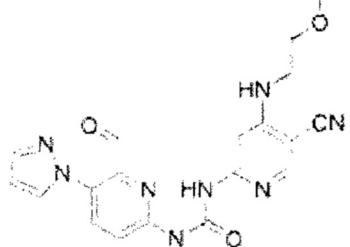
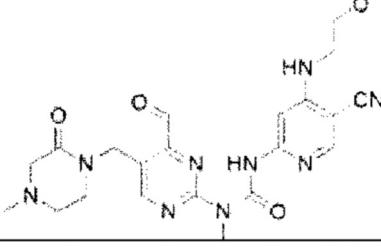
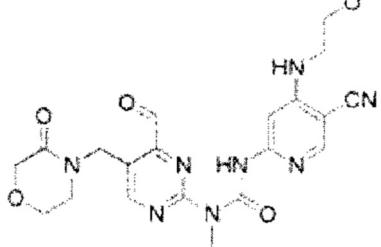
45

5	2	
10	3	
15	4	
20	5	
25	6	
30	7	
35		
40		
45		

5	<p>8</p>
10	<p>9</p>
15	<p>10</p>
20	<p>11</p>
25	<p>12</p>
30	<p>13</p>
35	
40	
45	

		карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)мочевина
5	14	<p>(R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина</p>
10	15	<p>3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина</p>
15	16	<p>1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-3-(4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-метилмочевина</p>
20	17	<p>3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина</p>
25	18	<p>(R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина</p>
30	19	<p>3-(5-циано-4-изопропоксилипид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина</p>
35		
40		
45		

5	20	
10	21	
15	22	
20	23	
25	24	
30	25	

5	26 
10	27 
15	28 
20	29 
25	
30	
35	

или их таутомеры, мезомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединение по данному изобретению является эффективным ингибитором FGFR и, в частности, эффективным селективным ингибитором FGFR4. Таким образом, соединение по данному изобретению можно использовать для лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных FGFR, в частности, заболеваний, опосредованных FGFR4, включая, но не ограничиваясь этим, рак и воспалительные заболевания. Соединение по данному изобретению можно использовать для лечения или предупреждения рака, такого как рабдомиосаркома, почечно-клеточная карцинома, миелома, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы и гепатоцеллюлярный рак. Соединение по данному изобретению может

обеспечивать, в частности, лечение или предупреждение рака печени и, в частности, гепатоцеллюлярного рака. Опухоли, в которых присутствует активированный мутант рецепторной тирозинкиназы или активирована рецепторная тирозинкиназа, особенно восприимчивы к данному типу ингибиторов.

5 В качестве селективного ингибитора FGFR4, соединение по данному изобретению имеет относительно слабые побочные эффекты.

Данное изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное Общей формулой (I), или его изомер, пролекарство, стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемую

10 соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и вспомогательное вещество.

Данное изобретение дополнительно включает способ получения фармацевтической композиции, включающий, например, смешивание соединения по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и вспомогательным веществом. Фармацевтическую композицию по данному изобретению можно получать

15 традиционным способом, известным в данной области техники.

Другой аспект данного изобретения относится к применению соединения, представленного Общей формулой (I), или его изомера, пролекарства, стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя и вспомогательного вещества

20 при получении лекарства для лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных FGFR и, в частности, FGFR4, например, опухолей или воспалительных заболеваний.

Другой аспект данного изобретения относится к применению соединения, представленного Общей формулой (I), или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереоизомера, их смеси и их фармацевтически приемлемых солей,

25 или фармацевтической композиции при получении лекарства для лечения и/или предупреждения заболеваний, таких как опухоли и воспаления.

Согласно данному изобретению, лекарство может быть в любой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь этим, таблетки, капсулы, растворы, лиофилизированные лекарственные формы и препараты для инъекций.

30 Фармацевтическую лекарственную форму по данному изобретению можно вводить в форме разовой дозы, содержащей заранее определенное количество активных ингредиентов на одну разовую дозу. Такая единичная форма может содержать, например, от 0,5 мг до 1 г, предпочтительно от 1 гм до 700 мг, и особенно

35 предпочтительно от 5 мг до 300 мг соединения по данному изобретению, в зависимости от заболевания, подлежащего лечению, способа введения дозы и возраста, массы и состояния пациента, или фармацевтическую лекарственную форму можно вводить в форме разовой дозы, содержащей заранее определенное количество активных ингредиентов на одну разовую дозу. Предпочтительная единичная лекарственная форма содержит суточную дозу или дробную дозу, или соответствующую часть

40 активных ингредиентов, как указано выше. Кроме того, такой тип фармацевтической лекарственной формы можно получить способом, хорошо известным в области фармацевтики.

Фармацевтическую лекарственную форму по данному изобретению можно вводить любым пригодным способом, в соответствии с потребностями, таким как пероральный

45 (включая пероральный или сублингвальный), ректальный, назальный, местный (включая пероральный, сублингвальный или трансдермальный) и вагинальный или парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный или внутрикожный) способы. Все способы, известные в области фармацевтики, можно

использовать для получения такой лекарственной формы, например, посредством объединения активных ингредиентов с одним или более вспомогательными веществами или одним или более адьювантами.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для перорального введения,

5 можно вводить в виде независимых единиц, таких как капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; или жидкие эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле».

Данное изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных FGFR и, в частности FGFR4 (например, опухолей или

10 воспалительных заболеваний), включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представленного Общей формулой (I), или его изомера, пролекарства, стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя и вспомогательного вещества, как описано в данном документе.

15 Дополнительный аспект данного изобретения относится к соединению, представленному Общей формулой (I), или его изомеру, пролекарству, стабильному изотопному производному или фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемому носителю, разбавителю и вспомогательному веществу для применения при лечении или предупреждении заболеваний, опосредованных FGFR

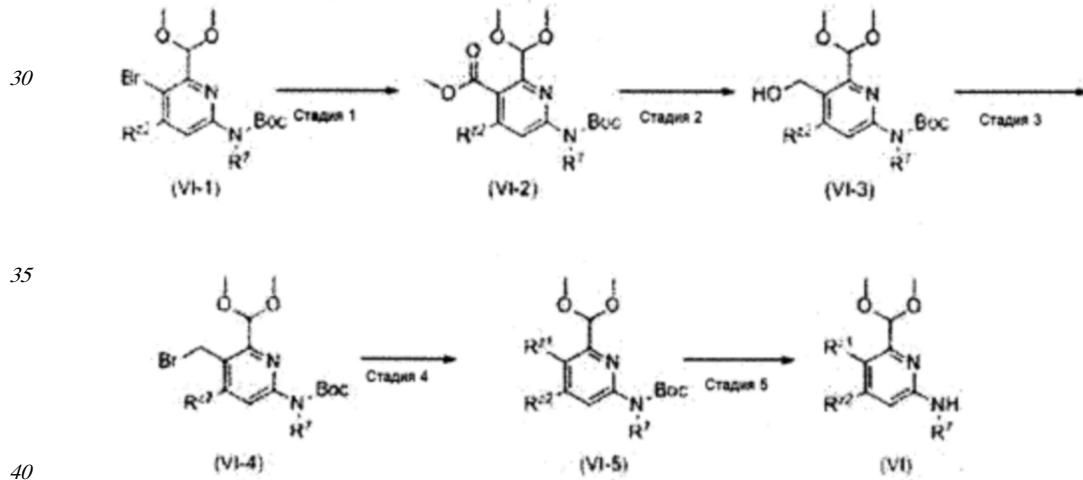
20 и, в частности, FGFR4, например, опухолей или воспалительных заболеваний.

Другой аспект данного изобретения относится к соединению, представленному Общей формулой (I), или его таутомеру, мезомеру, рацемату, энантиомеру, диастереоизомеру, их смеси и их фармацевтически приемлемым солям для лечения и/или предупреждения заболеваний, таких как опухоли.

25 Схема получения

В данном изобретении дополнительно предложен способ получения соединения.

Схема 1



Стадия 1: R^{Z2} и R⁷ в структуре соединения (VI-1) соответствуют их значениям в структуре (VI), и соединение (VI-2) синтезируют из соединения (VI-1) посредством катализа на палладии (ацетате палладия) для внедрения атома углерода, используя 1,1-бис(дифенилfosфин)ферроцен в качестве лиганда и триэтиламин в качестве щелочи, где R^{Z2} и R⁷ в соединении (VI-2) соответствуют их значениям в структуре (VI).

Стадия 2: сложный эфир в соединении (VI-2) восстанавливают восстановительным агентом (боргидридом натрия) с получением соединения (VI-3), и R^{Z2} и R⁷ в соединении

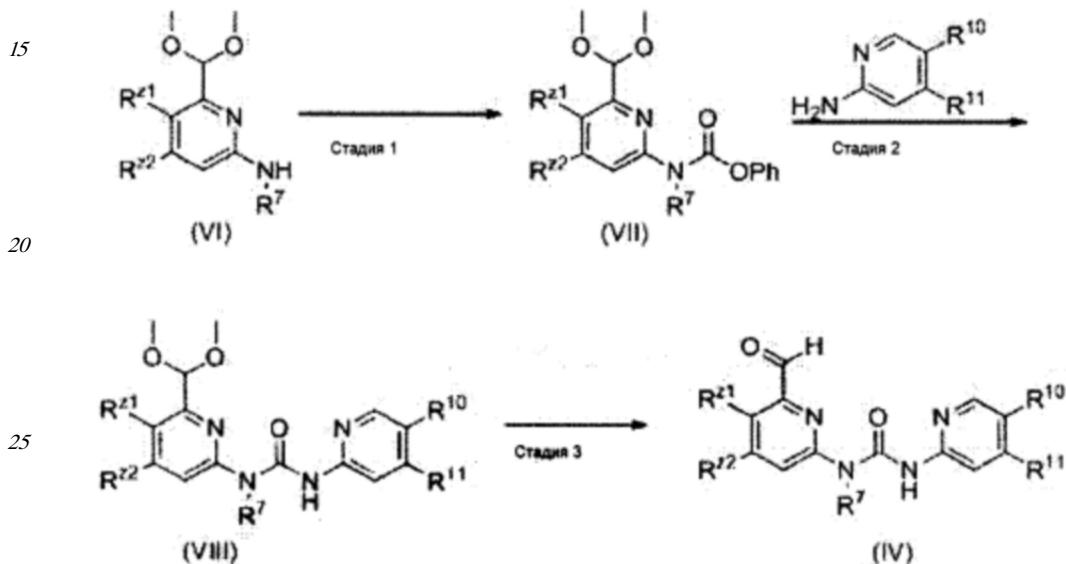
(VI-3) соответствуют их значениям в структуре (VI).

Стадия 3: гидрокси-группу в структуре (VI-3) замещают, и синтезируют соединение (VI-4), используя трибромид фосфора в качестве реагента, и R^{Z2} и R⁷ в соединении (VI-4) соответствуют их значениям в структуре (VI).

Стадия 4: бромид в структуре (VI-4) замещают нуклеофильным реагентом (морфолин-3-оном, 4-метилпiperазин-2-оном и т.п.), и синтезируют соединение (VI-5), используя щелочь (гидрид натрия) в качестве депротонирующего агента, и R^{Z2} и R⁷ в соединении (VI-5) соответствуют их значениям в структуре (VI).

Стадия 5: R^{Z2} и R⁷ в соединении (VI-5) соответствуют их значениям в структуре (VI), где защитную группу амина можно удалить с помощью кислоты (трифтормуксусной кислоты), подщелочить триэтиламином и очистить с получением соединения (VI).

Схема 2

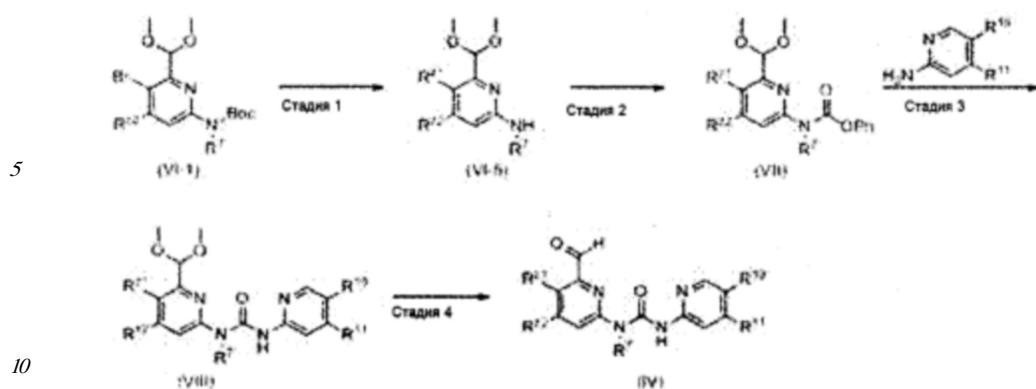


Стадия 1: R^{Z1}, R^{Z2} и R⁷ в структуре соединения (VI) соответствуют их значениям в структуре (IV), соединение (VI) активируют ацилирующим агентом (дифенилкарбонатом или фенилхлорформиатом), используя щелочь (гексаметилдисилазид лития) в качестве депротонирующего агента, с получением соединения (VII).

Стадия 2: R¹⁰ и R¹¹ в 2-аминопиридине соответствуют их значениям в структуре (IV), фенольную группу в соединении (VII) замещают, и синтезируют соединение (VIII), используя щелочь (гексаметилдисилазид лития) в качестве депротонирующего агента, и R^{Z1}, R^{Z2} и R⁷ в соединении (VIII) соответствуют их значениям в структуре (IV).

Стадия 3: R^{Z1}, R^{Z2} и R⁷ в соединении (VIII) соответствуют их значениям в структуре (IV), где защитную группу ацетала можно удалить с помощью кислоты, подщелочить бикарбонатом натрия и очистить с получением соединения (IV).

Схема 3



Стадия 1: $\text{R}^{\text{Z}2}$ и R^7 в структуре соединения (VI-1) соответствуют их значениям в структуре (IV), и соединение (VI-5) синтезируют из соединения (VI-1), используя палладиевый катализатор и некоторые соединения бора для осуществления углерод-углеродного связывания, где указанный катализатор представляет собой [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]палладия хлорид, щелочь представляет собой карбонат калия, и $\text{R}^{\text{Z}1}$, $\text{R}^{\text{Z}2}$ и R^{10} в соединении (VI-5) соответствуют их значениям в структуре (IV). Стадия 2, Стадия 3 и Стадия 4 представлены на Схеме 2.

Определения

Если не указано иное, следующие термины, использованные в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Выражение «С_х-у» в данном контексте означает диапазон количества атомов углерода, где х и у представляют собой целые числа. Например, С3-8 циклик представляет собой циклическую группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода, и -С0-2 алкил представляет собой алкильную группу, содержащую от 0 до 2 атомов углерода, где -С0 алкил относится к простой химической связи.

Термин «алкил» в данном контексте относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, включая линейные и разветвленные группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода, например, линейные и разветвленные группы, содержащие от 1 до 18 атомов углерода, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- trimetilпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил и их различные разветвленные изомеры, и т.д. Алкил может быть замещенным или незамещенным.

Термин «циклик» в данном контексте относится к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим или полициклическим углеводородным группам, содержащим от 3 до 12 кольцевых атомов углерода, например, от 3 до 12, от 3 до 10, от 3 до 8, от 3 до 6 кольцевых атомов углерода или к 3, 4, 5, 6, 7, 8-членным кольцам. Неограничивающие примеры моноциклического циклила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopentенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т.п. Циклик может быть замещенным или незамещенным.

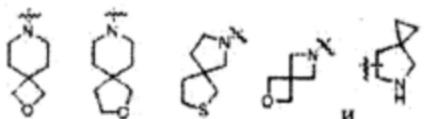
Термин «гетероциклик» в данном контексте относится к насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической или полициклической группе, содержащей от 3 до 20

кольцевых атомов углерода, например, от 3 до 16, от 3 до 12, от 3 до 10, от 3 до 8 или от 3 до 6 кольцевых атомов, при этом один или более кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода или S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), но исключая кольцевые части -O-O-, -O-S- или -S-S-, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода.

Предпочтительно, количество кольцевых атомов составляет от 3 до 12, из которых от 1 до 4 являются гетероатомами. Более предпочтительно, гетероциклическое кольцо содержит от 3 до 10 кольцевых атомов. Наиболее предпочтительны 5-членные кольца или 6-членные кольца, где от 1 до 4 атомов являются гетероатомами, более

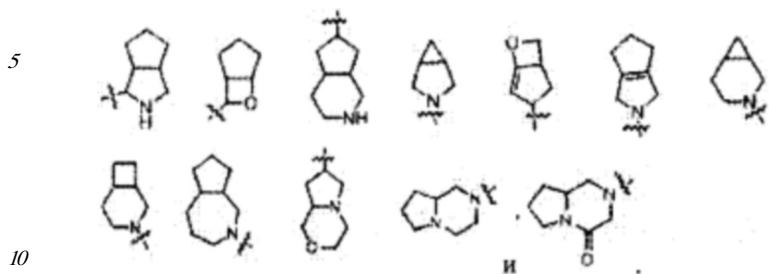
предпочтительно от 1 до 3 атомов являются гетероатомами, и наиболее предпочтительно от 1 до 2 атомов являются гетероатомами. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают пирролидинил, пиперидил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.п. Полициклические гетероциклические группы включают спироциклические, конденсированные и мостиковые циклические гетероциклические группы.

Термин «спирогетероциклическая группа» в данном контексте относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой один атом (называемый спироатомом) является общим для моноциклических колец, при этом один или более кольцевых атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода или S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Они могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно, они являются 6-14-членными, и более предпочтительно 7-10-членными. В соответствии с количеством общих спироатомов между кольцами, спироциклические группы подразделяются на моно-спирогетероциклические, би-спирогетероциклические или поли-спирогетероциклические, и спироциклические группы предпочтительно являются моно-спироциклическими и би-спироциклическими, и предпочтительно представляют собой моно-спироциклил из 4-членного кольца/4-членного кольца, 4-членного кольца/5-членного кольца, 4-членного кольца/6-членного кольца, 5-членного кольца/5-членного кольца или 5-членного кольца/6-членного кольца. Неограничивающие примеры спироциклила включают

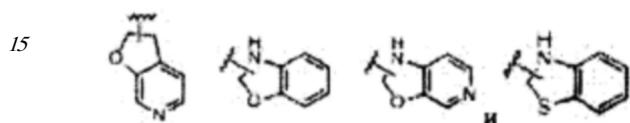


Термин «конденсированный гетероциклик» в данном контексте относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, где каждое кольцо в указанной системе имеет пару смежных атомов, общую с другими кольцами в указанной системе, и одно или более колец могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы, при этом один или более кольцевых атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода или S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, они являются 6-14-членными, и более предпочтительно 7-10-членными. В соответствии с количеством колец, их можно подразделить на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические конденсированные гетероциклические группы, и конденсированные гетероциклические группы предпочтительно являются бициклическими или трициклическими, и более

предпочтительно представляют собой бициклический конденсированный гетероциклик из 5-членного кольца/5-членного кольца или 5-членного кольца/6-членного кольца. Неограничивающие примеры гетероциклила включают

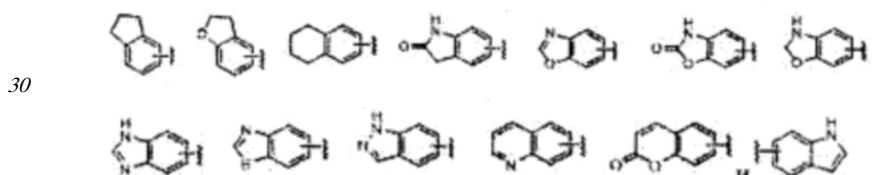


Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклическим кольцом, причем кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой гетероциклическую группу, и неограничивающие примеры включают:



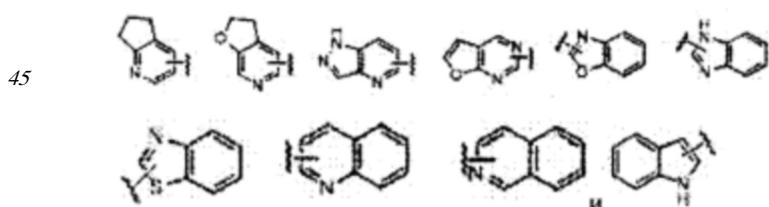
и т.п. Гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «арил» в данном контексте относится к 6-14-членной, полностью углеродной 20monoциклической или конденсированной полициклической (т.е. кольца, имеющие общие смежные пары атомов углерода) группе, а также к полициклической (т.е. кольца, содержащие смежные пары атомов углерода) группе, имеющей сопряженную пи-электронную систему, предпочтительно 6-10-членной, например, к фенилу и нафтилу, и наиболее предпочтительно к фенилу. Арильное кольцо может быть конденсировано 25с гетероарильным, гетероциклическим или циклическим кольцом, причем кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой арильное кольцо, и неограничивающие примеры включают:



Арил может быть замещенным или незамещенным.

Термин «гетероарил» в данном контексте относится к гетероароматической системе, 35содержащей от 1 до 4 гетероатомов и от 5 до 14 кольцевых атомов, причем указанные гетероатомы включают кислород, серу и азот. Предпочтительно, гетероарил является 5-10-членным, и более предпочтительно 5-членным или 6-членным, например, фурил, тиенил, пиридинил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, тетразолил, оксазолил и изоксазолил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано 40с арильным, гетероциклическим или циклическим кольцом, причем кольцо, соединенное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо, и неограничивающие примеры включают:



Гетероарил может быть замещенным или незамещенным.

Термин «галоген» в данном контексте относится к фтору, хлору, брому или йоду.

Термин «циано» в данном контексте относится к -CN.

Термин «алкенил» в данном контексте относится к линейной, разветвленной или

циклической неароматической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, при этом могут присутствовать от 1 до 3 двойных углерод-углеродных связей, и предпочтительно может присутствовать 1 двойная углерод-углеродная связь, включая винил, пропенил, бутенил, 2-метилбутенил и циклогексенил. Алкенильная группа может быть замещенной. Термин «C2-4 алкенил»

относится к алкенилу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода.

Термин «алкинил» в данном контексте относится к линейной, разветвленной или циклической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, при этом могут присутствовать от 1 до 3 тройных углерод-углеродных связей, и предпочтительно может присутствовать 1 тройная углерод-углеродная связь, включая ацетенил, пропинил, бутинил и 3-метилбутинил. Термин «C2-4 алкинил» относится к алкинилу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода.

Термин «алкокси» в данном контексте относится к циклической или нециклической алкильной группе, к которой оксо-мостиком присоединено указанное количество атомов углерода, включая алкилокси, циклоалкилокси и гетероциклоалкилокси. Таким

образом, «алкокси» включает приведенное выше определение алкила, гетероциклоалкила и циклоалкила. «Необязательный» и «необязательно» означает, что событие или условие, описанное далее, может, но не обязательно должно иметь место, включая случаи, в которых такое событие или условие имеет место или отсутствует. Например, «гетероциклил, необязательно замещенный алкилом» означает, что алкил может, но не обязательно должен существовать, включая случаи, в которых гетероциклил замещен алкилом и не замещен алкилом.

Термин «замещенный» в данном контексте означает, что один или более атомов водорода, предпочтительно не более 5, и более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе являются независимо замещенными соответствующим количеством

заместителей. Следует понимать, что заместители расположены только в химически возможных положениях, и специалисты в данной области техники могут без труда определить (экспериментально или теоретически) возможные или невозможные замещения. Например, амино- или гидрокси-группы, содержащие свободный атом водорода, могут быть нестабильными при объединении с атомами углерода с ненасыщенными (например, олефиновыми) связями.

Термин «фармацевтическая композиция» в данном контексте означает смесь одного или более соединений, описанных в данном документе, или их физиологически / фармацевтически приемлемых солей или пролекарств с другими химическими компонентами, а также с иными компонентами, такими как физиологически /

фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Цель фармацевтических композиций заключается в ускорении введения дозы лекарства в организм, в облегчении усвоения активных ингредиентов и, следовательно, проявления биологической активности.

«Комнатная температура» по данному изобретению относится к 15-30°C.

Термин «стабильное изотопное производное» в данном контексте включает: производные, замещенные изотопами, полученными посредством замещения любого атома водорода в Формуле I на 1-5 атомовдейтерия; производные, замещенные изотопами, полученными посредством замещения любого атома углерода в Формуле

I на 3-4 атома углерода-14; или производные, замещенные изотопами, полученными посредством замещения любого атома кислорода в Формуле I на 1-3 атома кислорода-18.

«Фармацевтически приемлемые соли» в контексте данного изобретения являются такими, как описано в публикации Berge, et al., "Pharmaceutically acceptable salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), и специалистам в области фармацевтической химии понятно, что указанные соли являются по существу нетоксичными и могут обеспечивать требуемые фармакокинетические свойства, вкусовые характеристики, свойства абсорбции, распределения, метаболизма или экскреции и т.п.

10 Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению можно синтезировать обычным химическим способом.

В целом, получение солей можно осуществлять посредством приведения во взаимодействие свободных щелочей или кислот с химически эквивалентным количеством или с избыточным количеством кислот (неорганических или органических кислот) или 15 щелочей в пригодных растворителях или композициях растворителей.

«Пролекарство» в контексте данного изобретения относится к соединению, которое превращается в исходное активное соединение после метаболизма *in vivo*. Для ясности понимания, пролекарства представляют собой неактивные вещества или имеют активность ниже, чем исходные активные соединения, но могут обеспечивать удобство 20 в обращении и удобную лекарственную форму или улучшать метаболические характеристики.

«Изомер» по данному изобретению означает, что соединение Формулы (I) по данному изобретению может иметь асимметричный центр и образовывать рацемат, рацемическую смесь и отдельные диастереоизомеры, при этом все указанные изомеры, включая 25 стереоизомеры и геометрические изомеры, включены в данное изобретение.

Геометрические изомеры включают цис- и транс-изомеры.

Термин «опухоль» в данном контексте включает доброкачественную опухоль и злокачественную опухоль, например, рак.

Термин «рак» в данном контексте включает различные злокачественные опухоли, 30 особенно те, в которых участвует FGFR и, в частности, FGFR4, включая, но не ограничиваясь этим, рабдомиосаркому, почечно-клеточную карциному, миелому, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы и гепатоцеллюлярный рак.

Термин «воспалительное заболевание» в данном контексте относится к любому 35 воспалительному заболеванию, в котором участвует FGFR и, в частности, FGFR4.

Примеры

Далее данное изобретение проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров, но не ограничено до объема описанных примеров. В следующих примерах экспериментальные способы без указания специальных условий выбраны в соответствии 40 со стандартными методами и условиями или в соответствии с инструкциями к продукту.

Структуры всех соединений по данному изобретению можно идентифицировать спектроскопией ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) и/или масс-спектрометрическим обнаружением (МС).

Химический сдвиг ^1H ЯМР (д) записывали в м.д. (единица: 10^{-6} м.д.). ЯМР проводили 45 на спектрометре Bruker AVANCE-400. Соответствующие растворители включают дейтерированный хлороформ (CDCl_3), дейтерированный метанол (CD_3OD) и дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-d^6), и в качестве внутреннего стандарта

использовали тетраметилсилан (TMS).

Масс-спектрограммы (MC) с низким разрешением записывали на масс-спектрометре Agilent 1260 HPLC/6120, используя колонку Agilent ZORBAX XDB-C18, 4,6×50 мм, 3,5 мкм, с градиентным элюированием при условии I: 0: 95% растворителя A1 и 5%

5 растворителя B1, 1-2:5% растворителя A1 и 95% растворителя B1; 2,01-2,50: 95% растворителя A1 и 5% растворителя B1. Процент представляет собой объемный процент конкретного растворителя относительно общего объема растворителя. Растворитель A1: 0,01% водный раствор муравьиной кислоты; растворитель B1: 0,01% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле; и процент представляет собой объемный процент 10 растворенного вещества относительно раствора.

Тонкослойная силикагелевая пластина представляет собой силикагелевую пластину Yantai Yellow Sea HSGF254 или Qingdao GF254. Силикагель Yantai Yellow Sea 100-200 или 200-300 меш обычно используют в качестве подложки в колоночной хроматографии.

Известные исходные сырьевые материалы по данному изобретению можно

15 синтезировать способами или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или можно приобрести у таких компаний, как Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Shanghai Bide Pharmatech, Shanghai Aladdin Chemistry, Shanghai Meryer Chemistry, Accelerating Chemistry и т.д.

В приведенных примерах, если не специально не указано иное, использованные в

20 реакции растворители представляют собой безводные растворители, при этом безводный тетрагидрофуран представляет собой доступный в продаже тетрагидрофуран, в качестве обезвоживающего агента использовали натриевые блоки, в качестве индикатора использовали бензофенон, раствор кипятили с обратным холодильником под защитой газообразного азота до синевато-фиолетового цвета, перегоняли и собирали, и хранили 25 при комнатной температуре под защитой газообразного азота, а другие безводные растворители приобретали у компаний Aladdin Chemistry и Accelerating Chemistry, и работы по переносу и применению всех безводных растворителей необходимо проводить под защитой газообразного азота, если специально не указано иное.

В приведенных примерах все реакции проводили в атмосфере аргона или в атмосфере

30 азота, если специально не указано иное.

Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционную колбу соединяли с баллоном с аргоном или азотом объемом около 1 л.

Атмосфера водорода означает, что реакционную колбу соединяли с баллоном водорода объемом около 1 л.

35 Атмосфераmonoоксида углерода означает, что реакционную колбу соединяли с баллоном с monoоксидом углерода объемом около 1 л.

При гидрировании реакционную смесь обычно вакуумировали и наполняли газообразным водородом, и повторяли цикл 3 раза.

40 Температура реакции представляет собой комнатную температуру, и температурный диапазон составляет от 15°C до 30°C, если специально не указано иное.

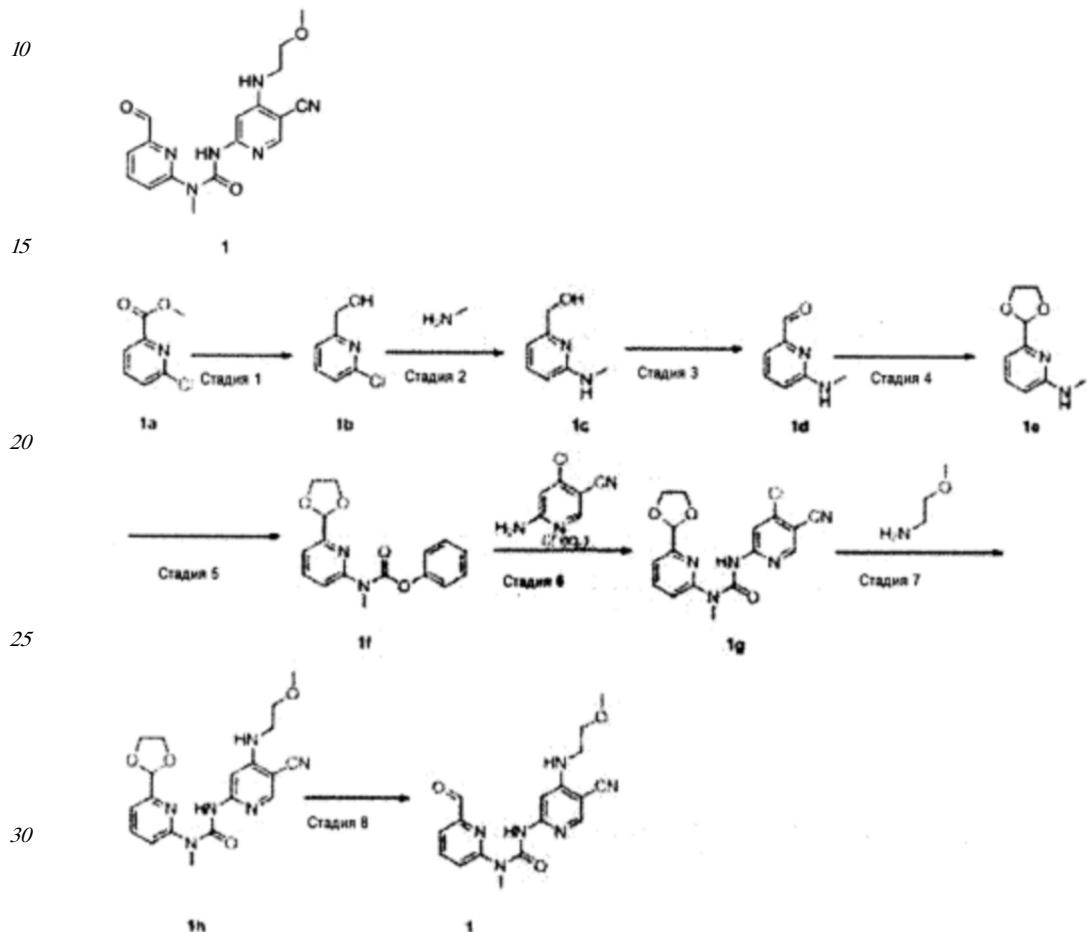
Метод тонкослойной хроматографии (TCX) использовали для контролирования хода реакции в приведенных примерах. Система проявителя, использованная в реакциях, содержит: A, который представляет собой систему из дихлорметана и метанола, и B: 45 который представляет собой систему из петролейного эфира и этилацетата, и объемное отношение указанных растворителей подбирали в соответствии с полярностью соединений.

Система элюента для колоночной хроматографии и системы проявителя для тонкослойной хроматографии, использованной при очистке соединений, содержит: A,

который представляет собой систему из дихлорметана и метанола, и В: который представляет собой систему из петролейного эфира и этилацетата, и объемное отношение указанных растворителей подбирали в соответствии с полярностью соединений, и для корректировки также можно добавлять небольшое количество триэтиламина и кислоты или щелочных реагентов и т.п.

Пример 1

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



Стадия 1

Стадия 1

6-хлор-2-гидроксиметилпиридин

Соединения метил-6-хлор-2-пиридинформиат 1а (1,00 г, 5,85 ммоль), боргидрид натрия (0,38 г, 9,95 ммоль) и этанол (15 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 30 мл воды, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 6-хлор-2-гидроксиметилпиридина 1b (0,70 г, желтое маслянистое вещество), с выходом 84%. Продукт напрямую использовали для следующей реакции без очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,76 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,07 (т, J=5,6 Гц, 1H).

Стадия 2

(6-(метиламино)пирид-2-ил)метанол

Соединение 6-хлор-2-гидроксиметилпиридин 1b (1,50 г, 10,5 ммоль) смешивали с метиламином (15 мл, 30% раствор в этаноле) и перемешивали в течение 48 часов при 100°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 10:1 до 1:2) с получением требуемого продукта, (6-(метиламино)пирид-2-ил)метанола 1c (0,70 г, желтое маслянистое вещество), с выходом 48%.

MC m/z (ИЭР): 139 [M+1].

Стадия 3

6-(метиламино)метилпиридинальдегид

Соединения (6-(метиламино)пирид-2-ил)метанол 1c (0,60 г, 4,35 ммоль), диоксид марганца (3,78 г, 43,5 ммоль) и дихлорметан (15 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 40°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 6-(метиламино)метилпиридинальдегида 1d (0,50 г, желтое твердое вещество), с выходом 72%.

MC m/z (ИЭР): 137 [M+1].

Стадия 4

6-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-метилпиридин-2-амин

Соединения 6-(метиламино)метилпиридинальдегид 1d (0,80 г, 5,95 ммоль), этиленгликоль (1,80 г, 29,7 ммоль), п-толуолсульфоновую кислоту (0,10 г, 0,60 ммоль), молекулярные сита 4A (0,2 г) и толуол (15 мл) смешивали и перемешивали в течение 5 часов при 120°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесь, используя 30 мл воды, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат от 6:1 до 2:1) с получением требуемого продукта, 6-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-метилпиридин-2-амина (0,60 г, желтое твердое вещество), с выходом 57%.

MC m/z (ИЭР): 181 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,66 (шс, 1H), 4,20-4,14 (м, 2H), 4,09-4,03 (м, 2H), 2,93 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Стадия 5

Фенил-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения 6-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-метилпиридин-2-амин 1e (54 мг, 0,30 ммоль), дифенилкарбонат (1,28 г, 0,60 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,41 мл, 0,41 ммоль, 1 M раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 4:1) с получением требуемого продукта, (6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата (60 мг, белое твердое вещество), с выходом 67%.

MC m/z (ИЭР): 301 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96-7,94 (м, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,40-

7,38 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 4,24-4,21 (м, 2H), 4,13-4,09 (м, 2H), 3,67 (с, 3H).

Стадия 6

1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения фенил-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 1f (60 мг, 0,20 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (76 мг, 0,50 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,4 мл, 0,4 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparativной силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 30:1) с получением требуемого продукта, 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевины (22 мг, белое твердое вещество), с выходом 31%.

МС m/z (ИЭР): 360 и 362 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,44 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04-8,00 (м, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,24-4,21 (м, 2H), 4,04-4,01 (м, 2H), 3,44 (с, 3H).

Стадия 7

1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевину 1g (22 мг, 0,06 ммоль), 2-метоксиэтиламин (14 мг, 0,18 ммоль), дизопропилэтиламин (24 мг, 0,18 ммоль) и N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 70°C. Полученную смесь разбавляли, используя 10 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparativной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 2:1), с получением требуемого продукта, 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевины (10 мг, белое твердое вещество), с выходом 41%.

МС m/z (ИЭР): 399 [M+1].

Стадия 8

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина

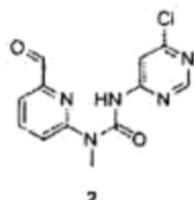
Соединения 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 1h (10 мг, 0,025 ммоль), хлористоводородную кислоту (0,5 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparativной силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 20:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевины (8 мг, белое твердое вещество), с выходом 90%.

MC m/z (ИЭР): 355 [M+1]

⁵ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,03 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 3,66 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,52-3,50 (м, 2H), 3,44 (с, 3H).

Пример 2

3-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



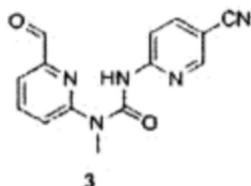
¹⁰ Пример 2 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 1, за исключением того, что использовали 6-хлорпиримидин-4-амин вместо 6-амино-4-хлорникотинонитрил на Стадии 6.

MC m/z (ИЭР): 292 и 294 [M+1]

¹⁵ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,51 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,4, 7,6 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H).

Пример 3

3-(5-цианопирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



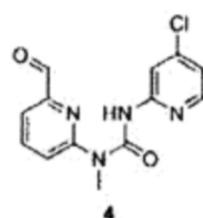
²⁰ Пример 3 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 1, за исключением того, что использовали 6-аминоникотинонитрил вместо 6-амино-4-хлорникотинонитрила на Стадии 6.

MC m/z (ИЭР): 282 [M+1]

²⁵ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,49 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,8, 7,6 Гц, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H).

Пример 4

3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



³⁰ Пример 4 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 1, за исключением того, что использовали 4-хлорпиридин-2-амин вместо 6-амино-4-хлорникотинонитрила на Стадии 6.

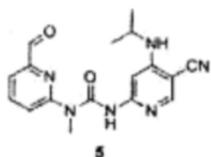
MC m/z (ИЭР): 291 и & 293 [M+1]

³⁵ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,09 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (д,

J=5,2 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=5,2, 2,0 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H).

Пример 5

3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



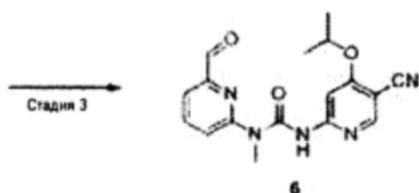
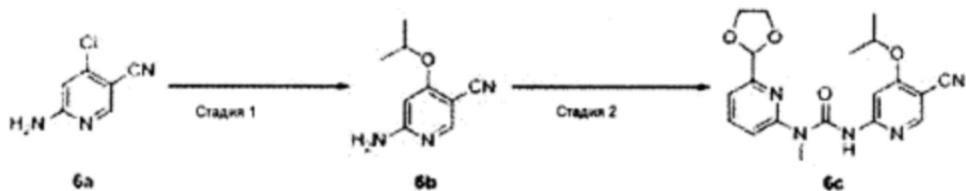
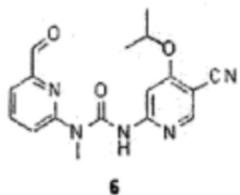
Пример 5 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 1, за исключением того, что использовали изопропиламин вместо 2-метоксиэтиламина на Стадии 7.

MC m/z (ИЭР): 339 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,00 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,6-7,74 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 5,7 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,4 Гц, 6H).

Пример 6

3-(5-циано-4-изопропоксирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



Стадия 1

6-амино-4-изопропоксинаукотинонитрил

Соединения 6-амино-4-хлорникотинонитрил 6а (46 мг, 0,30 ммоль), изопропанол (90 мг, 1,50 ммоль), гидрид натрия (72 мг, 1,80 ммоль, 60% смесь с минеральным маслом) и N-метилпирролидон (1,5 мл) смешивали и перемешивали в течение 24 часов при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученную смесь гасили, используя 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 6-амино-4-изопропоксиникотинонитрила 6б (16 мг, желтое твердое вещество), с выходом 30%.

МС m/z (ИЭР): 178 [M+1].

Стадия 2

1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-изопропоксипирид-2-ил)-1-метилмочевина

5 Пример 6c синтезировали со ссылкой на технологические стадии, описанные на Стадии 6 Примера 1, за исключением того, что использовали 6-амино-4-изопропоксиникотинонитрил вместо 6-амино-4-хлорникотинонитрила, с получением требуемого продукта, 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-изопропоксипирид-2-ил)-1-метилмочевины 6c (8 мг, белое твердое вещество), с выходом 10 46%.

МС m/z (ИЭР): 384 [M+1].

Стадия 3

3-(5-циано-4-изопропоксипирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина

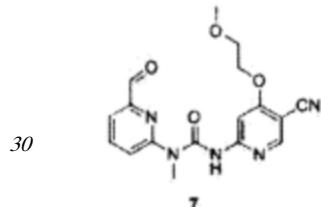
15 Пример 6 синтезировали со ссылкой на технологические стадии, описанные на Стадии 8 Примера 1, за исключением того, что использовали 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-изопропоксипирид-2-ил)-1-метилмочевину вместо 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевины, с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-изопропоксипирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевины 7 (5 мг, белое твердое вещество), с выходом 71%.

20 МС m/z (ИЭР): 340 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,33 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,88-4,86 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,48 (д, J=6,0 Гц, 6H).

25 Пример 7

3-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевина



Пример 7 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 6, за исключением того, что использовали 2-метоксиэтенгликоль-амин вместо изопропанола на Стадии 1.

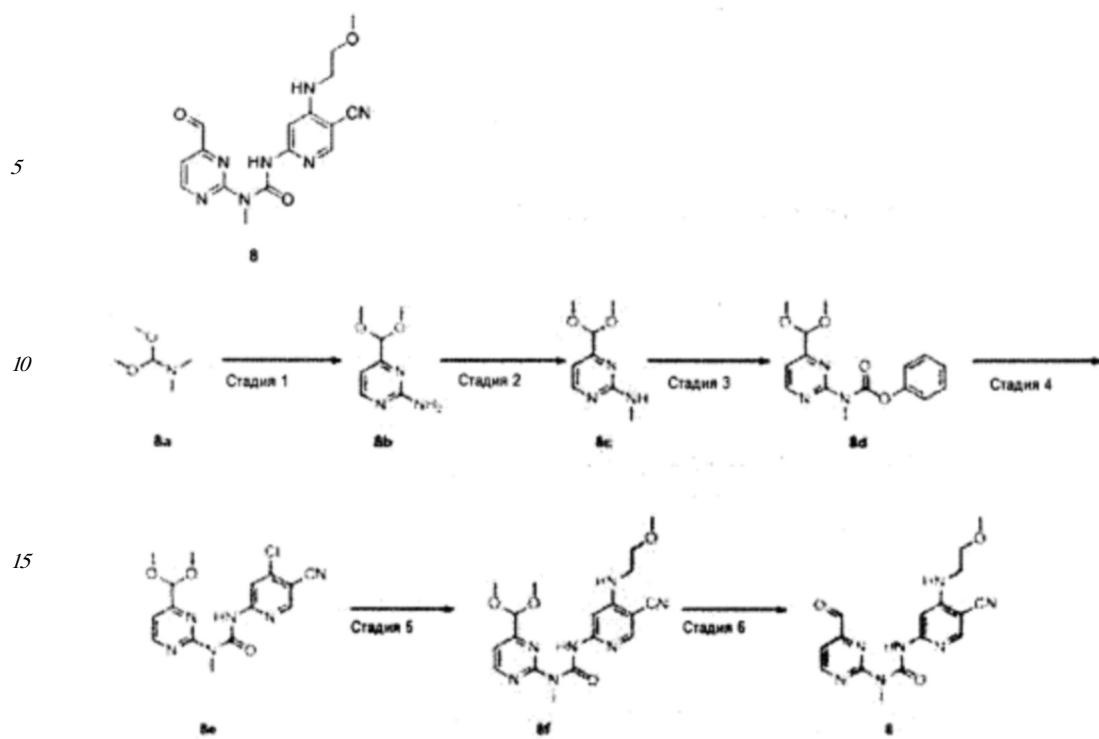
35 МС m/z (ИЭР): 356 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,38 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,77 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,38 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,86 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,51 (с, 3H).

40 Пример 8

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(4-формилпиримидин-2-ил)-1-метилмочевина

45



Стадия 1

4-(Диметоксиметил)пиридин-2-амин

1,1-Диметокси-N,N-диметилметиламин 8а (4,90 г, 41,36 ммоль) смешивали с 1,1-диметоксипропан-2-оном (4,90 г, 41,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C и выпаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с гидрохлоридом гуанидина (4,30 г, 45,00 ммоль), гидроксидом натрия (1,80 г, 45,00 ммоль) и водой (15 мл), и перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Проводили фильтрование с получением требуемого продукта, 4-(диметоксиметил)пиридин-2-амина 8б (2,00 г, белое твердое вещество), с выходом 27%.

МС m/z (ИЭР): 170 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 5,15 (шс, 2H), 3,42 (с, 6H).

Стадия 2

4-(Диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амин

Смешивали соединения 4-(диметоксиметил)пиридин-2-амина 8б (1,00 г, 5,65 ммоль), йодметан (2,80 г, 19,77 ммоль) и ацетон (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 70°C, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Твердое вещество смешивали с 10% гидроксидом натрия (8 мл), перемешивали в течение 0,5 часа при 80°C и охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь гасили, используя 250 мл ледяной воды, экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, 8с 4-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амина 8с (0,70 г, желтое маслянистое вещество), с выходом 67%.

МС m/z (ИЭР): 184 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,37 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,18 (шс, 1H),

5,13 (с, 1H), 3,42 (с, 6H), 3,03 (д, J=5,2 Гц, 3H).

Стадия 3

Фенил-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения 4-(диметоксиметил)-N-метилпиrimидин-2-амин 8c (0,20 г, 1,09 ммоль),

5 дифенилкарбонат (0,47 г, 2,19 ммоль), гексаметилдисилазид лития (1,5 мл, 1,51 ммоль, 1 M раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (5 мл) смешивали и перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 50:1), с получением требуемого продукта, фенил-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 8d (40 мг, белое твердое вещество), с выходом 12%.

15 МС m/z (ИЭР): 304 [M+1].

Стадия 4

3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения фенил-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 8d (40 мг, 0,13 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (21 мг, 0,13 ммоль),

20 гексаметилдисилазид лития (0,26 мл, 0,26 ммоль, 1 M раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным

25 сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 50:1), с получением требуемого продукта, 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)-1-метилмочевины 8e (25 мг, белое твердое вещество), с выходом 52%.

МС m/z (ИЭР): 363 и 365 [M+1]

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,59 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,30 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,51 (с, 6H).

Стадия 5

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)-1-метилмочевина

35 Соединения 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)-1-метилмочевину 8e (18 мг, 0,05 ммоль), 2-метоксиэтиламин (15 мг, 0,20 ммоль), дизопропилэтиламин (13 мг, 0,10 ммоль) и N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 70°C. Полученную смесь разбавляли, используя 10 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 50:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(4-(диметоксиметил)пиrimидин-2-ил)-1-метилмочевины 8f (15 мг, желтое твердое вещество), с выходом 75%.

МС m/z (ИЭР): 402 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,11 (с, 1H), 8,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,65 (с,

1H), 7,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,30 (шс, 1H), 3,67-3,65 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,54-3,52 (м, 2H), 3,51 (с, 6H), 3,44 (с, 3H).

Стадия 6

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(4-формилпиrimидин-2-ил)-1-

5 метилмочевина

Соединения 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(4-формилпиrimидин-2-ил)-1-

10 карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparативной силикагелевой пластине (дихлорметан /

15 метанол 50:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(4-формилпиrimидин-2-ил)-1-метилмочевины 8 (6 мг, белое твердое вещество), с выходом 27%.

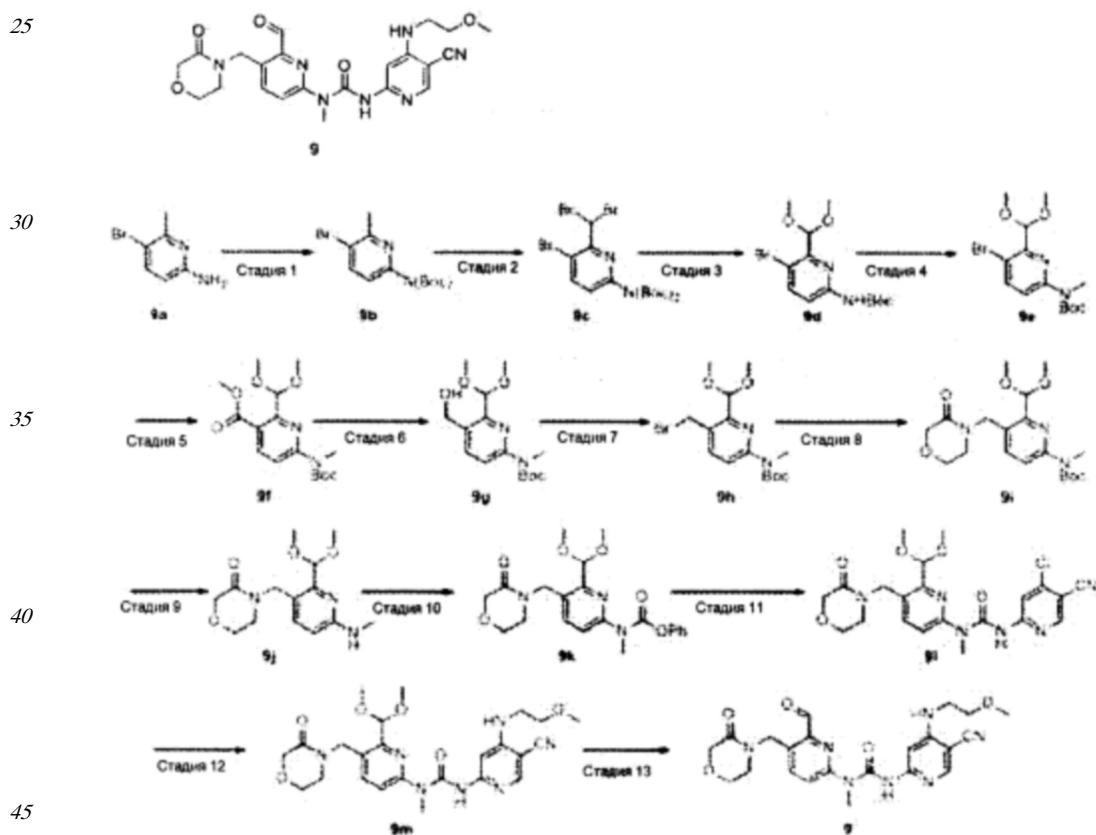
МС m/z (ИЭР): 356 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,88 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,95 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,23 (с,

20 1H), 7,65 (с, 1H), 7,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,35 (шс, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,69-3,65 (м, 2H), 3,55-3,52 (м, 2H), 3,45 (с, 3H).

Пример 9

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



Стадия 1

Ди-трет-бутил-(5-бром-6-метилпирид-2-ил)имидалкарбонат

Соединения 5-бром-6-метилпиридин-2-амин 9а (9,30 г, 50,00 ммоль), 2-трет-бутил-2-

карбонат (27,00 г, 125 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (0,31 г, 2,50 ммоль) и тетрагидрофуран (300 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (200 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 95:5), с получением требуемого продукта, ди-трет-бутил-(5-бром-6-метилпирид-2-ил)имида карбоната 9b (15,00 г, белое твердое вещество), с выходом 78%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,46 (с, 18H).

Стадия 2

Ди-трет-бутил-(5-бром-6-(дибромметил)пирид-2-ил)имида карбонат

Соединения ди-трет-бутил-(5-бром-6-метилпирид-2-ил)имида карбонат 9b (3,86 г, 10,00 ммоль), 1-бромпирролидин-2,5-дион (4,45 г, 25,00 ммоль), безводный пероксид бензоила (0,24 г, 1,00 ммоль) и тетрахлорид углерода (100 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат 94:6) с получением требуемого продукта, ди-трет-бутил-(5-бром-6-(дибромметил)пирид-2-ил)имида карбоната 9c (4,00 г, желтое твердое вещество), с выходом 74%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H),

1,50 (с, 18H).

Стадия 3

трет-бутил-(5-бром-6-(диметокси)пирид-2-ил)аминокарбоксилат

Соединения ди-трет-бутил-(5-бром-6-(дибромметил)пирид-2-ил)имида карбонат 9c (5,00 г, 96,00 ммоль), гидроксид калия (2,23 г, 0,38 моль) и метанол (30 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 12:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(5-бром-6-(диметокси)пирид-2-ил)аминокарбоксилата 9d (0,50 г, желтое твердое вещество), с выходом 16%.

MC m/z (ИЭР): 347 и 349 [M+1].

Стадия 4

трет-бутил-(5-бром-6-(диметокси)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения трет-бутил-(5-бром-6-(диметокси)пирид-2-ил)аминокарбоксилат 9d (1,20 г, 3,47 ммоль), гидрид натрия (0,18 г, 4,51 ммоль, 60% смесь с минеральным маслом), йодметан (0,59 г, 4,16 ммоль) и N,N-диметилформамид (8 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 30 мл воды, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали

при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 96:4), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(5-бром-6-(диметокси)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 9e (0,40 г, желтое маслянистое вещество), с выходом 32%.

⁵ МС m/z (ИЭР): 361 и 363 [M+1].

Стадия 5

Метил-6-((трет-бутиксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)никотинат

Соединения трет-бутил-(5-бром-6-(диметокси)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 9e (0,45 г, 1,25 ммоль), ацетат палладия (28 мг, 0,13 ммоль), 1,1-бис(дифенилfosфин)

¹⁰ ферроцен (0,14 г, 0,25 ммоль), триэтиламин (0,25 г, 2,50 ммоль), метанол (3 мл) и N,N-диметилформамид (20 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфереmonoоксида углерода (1 атм.) Полученную смесь гасили, используя 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (50 мл × 3). Органическую fazу сушили над безводным ¹⁵ сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат 96:4), с получением требуемого продукта, метил-6-(трет-бутиксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)никотината 9f (0,25 г, желтое маслянистое вещество), с выходом 59%.

²⁰ МС m/z (ИЭР): 341 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,52 (с, 6H), 3,41 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 6

²⁵ трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения метил-6-((трет-бутиксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)никотинат 9f (0,30 г, 0,88 ммоль), боргидрид натрия (0,67 г, 17,65 ммоль), безводный хлорид кальция (0,19 г, 1,77 ммоль) и метанол (10 мл) смешивали и перемешивали в ³⁰ течение 8 часов при 65°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл воды, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 9g (0,20 г, ³⁵ белое твердое вещество), с выходом 73%.

МС m/z (ИЭР): 313 [M+1].

Стадия 7

трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат ⁴⁰ Соединения трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 9g (0,20 г, 0,64 ммоль), трибромид фосфора (0,21 г, 0,77 ммоль) и дихлорметан (5 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл водного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым ⁴⁵ раствором (50 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 93:7), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 9h (0,15 г, бесцветное твердое вещество), с выходом

63%.

МС m/z (ИЭР): 375 и 377 [M+1].

Стадия 8

трет-бутил-(6-(2-метоксиэтил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)

⁵ аминокарбоксилат

Соединения трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 9h (70 мг, 0,19 ммоль), морфолин-3-он (38 мг, 0,38 ммоль), гидрид натрия (19 мг, 0,47 ммоль, 60% смесь с минеральным маслом) и N,N-диметилформамид (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

¹⁰ Полученную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1.5:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(6-(2-

¹⁵ метоксиэтил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 9i (70 мг, белое твердое вещество), с выходом 95%.

МС m/z (ИЭР): 396 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,61 (м, 2H), 5,22 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,26 (с, 2H),

²⁰ 3,82-3,81 (м, 2H), 3,45 (с, 6H), 3,40 (с, 3H), 3,27-3,26 (м, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 9

4-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)морфолин-3-он

Соединения трет-бутил-(6-(2-метоксиэтил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 9i (70 мг, 0,18 ммоль), трифтторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (4 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Смесь подщелачивали триэтиламином и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 4-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)морфолин-3-она 9j (46 мг, бесцветное твердое вещество), с выходом 86%.

³⁰ МС m/z (ИЭР): 296 [M+1].

Стадия 10

Фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения 4-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)морфолин-3-он 9j (60 мг, 0,20 ммоль), дифенилкарбонат (87 мг, 0,40 ммоль), гексаметилдисилазид лития (1,0 мл, 1,01 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (5 мл) смешивали и перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 2:1), с получением требуемого продукта, фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 9k (45 мг, бесцветное маслянистое вещество), с выходом 54%.

⁴⁵ МС m/z (ИЭР): 416 [M+1].

Стадия 11

3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 9k (45 мг, 0,11 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (33 мг, 0,22 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,3 мл, 0,33 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой 10 пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 9l (40 мг, белое твердое вещество), с выходом 78%.

МС m/z (ИЭР): 475 и 477 [M+1].

Стадия 12

15 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 9l (20 мг, 0,04 ммоль), 2-метоксиэтиламин (13 мг, 0,17 ммоль), дизопропилэтамин (11 мг, 0,08 ммоль) и N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 50°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой 20 пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 9m (15 мг, белое твердое вещество), с выходом 69%.

МС m/z (ИЭР): 514 [M+1].

Стадия 13

30 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

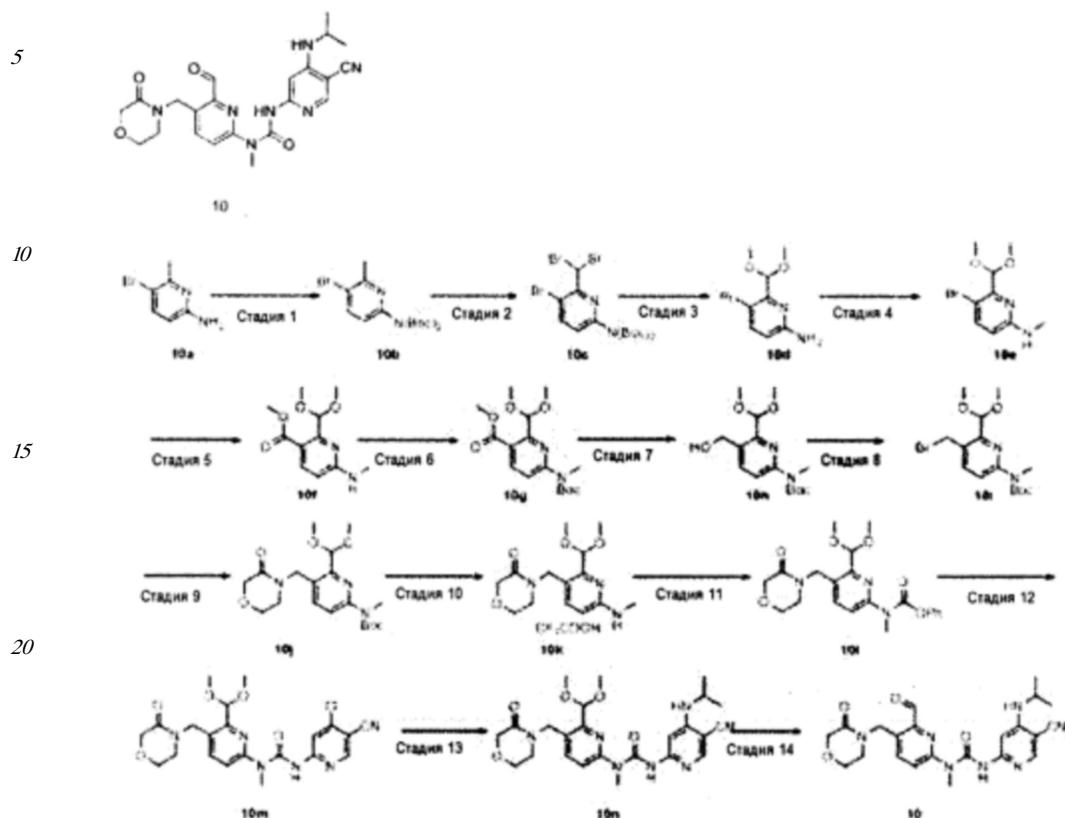
Соединения 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 9m (15 мг, 0,03 ммоль), 35 хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток промывали этилацетатом с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 9 (7 мг, белое твердое вещество), с выходом 52%.

МС m/z (ИЭР): 468 [M+1]

45 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,99 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,31 (шс, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,89 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,61 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,51 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,41 (д, J=4,0 Гц, 2H).

Пример 10

3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



Стадия 1

ди-трет-бутил-(5-бром-6-метилпирид-2-ил)имидалкарбонат

Соединения 5-бром-6-метилпиридин-2-амин 10а (50 г, 0,27 моль), 2-трет-бутил-2-карбонат (145,16 г, 0,67 моль), N,N-диметилпиридин-4-амин (3,20 г, 27,00 ммоль) и тетрагидрофуран (300 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (200 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток промывали петролейным эфиром с получением требуемого продукта, ди-трет-бутил-(5-бром-6-метилпирид-2-ил)имидалкарбоната 10b (80,00 г, белое твердое вещество), с выходом 77%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (д, J=8,4, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,46 (с, 18H).

Стадия 2

ди-трет-бутил-(5-бром-6-(дибромметил)пирид-2-ил)имидалкарбонат

Соединения ди-трет-бутил-(5-бром-6-метилпирид-2-ил)имидалкарбонат 10b (80 г, 0,21 моль), 1-бромпирролидин-2,5-дион (110,00 г, 0,63 моль), безводный пероксид бензоила (0,24 г, 0,06 моль) и тетрахлорид углерода (600 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат 94:6), с получением требуемого продукта, ди-трет-бутил-(5-бром-6-(дибромметил)пирид-2-ил)имидалкарбоната 10c (90,00 г, желтое твердое

вещество), с выходом 80%.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 1,50 (с, 18H).

Стадия 3

5-бром-6-(диметоксиметил)пиридин-2-амин

Соединения ди-трет-бутил-(5-бром-6-(дибромметил)пирид-2-ил)имиидилкарбонат 10c (90,00 г, 0,17 моль), гидроксид калия (38,52 г, 0,66 моль) и метанол (300 мл) смешивали и перемешивали в течение 72 часов при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 500 мл воды, экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (500 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 12:1), с получением требуемого продукта, 5-бром-6-(диметоксиметил)пиридин-2-амина 10d (22 г, желтое твердое вещество), с выходом 54%.

МС m/z (ИЭР): 247 и 249 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H),

4,63 (шс, 2H), 3,48 (с, 6H).

Стадия 4

5-бром-6-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амин

Соединения 5-бром-6-(диметоксиметил)пиридин-2-амин 10d (22,00 г, 89,43 ммоль), метоксид натрия (24,15 г, 447 ммоль), параформальдегид (10,74 г, 358 ммоль) и метанол (300 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Смесь охлаждали и добавляли к ней боргидрид натрия (13,59 г, 358 ммоль), и перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Полученную смесь гасили, используя 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (500 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 96:4), с получением требуемого продукта, 5-бром-6-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амина 10e (8,20 г, желтое твердое вещество), с выходом 34%.

МС m/z (ИЭР): 261 и 263 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,87 (шс, 1H), 3,48 (с, 6H), 2,87 (д, J=5,2 Гц, 3H).

Стадия 5

метил-2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)никотинат

Соединения 5-бром-6-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амин 10e (8,00 г, 30,77 ммоль), ацетат палладия (0,69 г, 3,08 ммоль), 1,1-бис(дифенилfosфин)ферроцен (3,41 г, 6,16 ммоль), триэтиламин (6,22 г, 61,54 ммоль), метанол (30 мл) и N,N-диметилформамид (400 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфереmonoоксида углерода. Полученную смесь гасили, используя 700 мл воды, экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (500 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный

эфир / этилацетат 94:6), с получением требуемого продукта, метил-2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)никотината 10f (2,30 г, желтое твердое вещество), с выходом 30%.

МС m/z (ИЭР): 241 [M+1]

⁵ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H),

5,30 (шс, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,51 (с, 6H), 2,95 (д, J=5,2 Гц, 3H).

Стадия 6

Метил-6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)никотинат

Соединения метил-2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)никотинат 10f (2,00 г, 8,33

¹⁰ ммоль), 2-трет-бутил-2-карбонат (3,60 г, 16,67 моль), N,N-диметилпиридин-4-амин (0,10 г, 0,83 ммоль) и тетрагидрофуран (50 мл) смешивали и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (100 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом

¹⁵ натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат 94:6), с получением требуемого продукта, метил-6-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)никотината 10g (2,20 г, желтое маслянистое вещество), с выходом 78%.

МС m/z (ИЭР): 341 [M+1]

²⁰ ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H),

3,91 (с, 3H), 3,52 (с, 6H), 3,49 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Стадия 7

трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)(метил)

²⁵ аминокарбоксилат

Соединения метил-6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил) никотинат 10g (2,20 г, 6,47 ммоль), боргидрид натрия (2,46 г, 60,47 ммоль), безводный хлорид кальция (1,42 г, 12,90 ммоль) и метанол (20 мл) смешивали и перемешивали в течение 2 часов при 65°C. Полученную смесь гасили, используя 100 мл воды, экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (100 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом

³⁰ натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 10h (1,70 г, белое твердое вещество), с выходом 84%.

МС m/z (ИЭР): 313 [M+1].

Стадия 8

трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)(метил)

⁴⁰ аминокарбоксилат 10g (1,70 г, 5,45 ммоль), трибромид фосфора (1,75 г, 6,54 ммоль) и дихлорметан (50 мл) смешивали и перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл водного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (100 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия

⁴⁵ и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат, от 100:0 до 94:6), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 10i (0,80 г, бесцветное твердое вещество), с выходом

40%.

МС m/z (ИЭР): 375 и 377 [M+1].

Стадия 9

трет-бутил-(6-(2-метоксиэтил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)

⁵ аминокарбоксилат

Соединения трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 10i (0,28 г, 0,76 ммоль), морфолин-3-он (0,15 г, 1,52 ммоль), гидрид натрия (76 мг, 1,88 ммоль, 60% смесь с минеральным маслом) и N,N-диметилформамид (10 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

¹⁰ Полученную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали хроматографией на силикагелевой колонке (петролейный эфир / этилацетат = от 100:0 до 7:3), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(6-(2-метоксиэтил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 10j (0,27 г, белое твердое вещество), с выходом 91%.

МС m/z (ИЭР): 396 [M+1].

Стадия 10

4-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)морфолин-3-он

²⁰ Соединения трет-бутил-(6-(2-метоксиэтил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 10j (0,27 г, 0,18 ммоль), трифтормукусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (4 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 4-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)морфолин-3-она

²⁵ трифторацеатата 10k (0,27 г, желтое твердое вещество).

МС m/z (ИЭР): 296 [M+1].

Стадия 11

Фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

³⁰ Соединения 4-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)морфолин-3-она трифторацетат 10k (0,25 г, 0,60 ммоль), дифенилкарбонат (0,26 г, 1,20 ммоль), гексаметилдисилазид лития (1,8 мл, 1,80 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (8 мл) смешивали и перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C.

Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, ³⁵ экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 2:1), с получением требуемого продукта, фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 10l (0,13 г, бесцветное маслянистое вещество), с выходом 51%.

МС m/z (ИЭР): 416 [M+1].

Стадия 12

⁴⁵ 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 10l (45 мг, 0,11 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (33 мг, 0,22 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,3 мл, 0,33 ммоль, 1 М раствор в

тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2).

5 Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 10m (38 мг, белое твердое вещество), с выходом 74%.

10 МС m/z (ИЭР): 475 и 477 [M+1].

Стадия 13

3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-

15 карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 10m (10 мг, 0,02 ммоль), изопропиламин (5 мг, 0,08 ммоль), дизопропилэтиламин (6 мг, 0,04 ммоль) и N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 50°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2).

20 Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 10n (5 мг, белое твердое

25 вещество), с выходом 48%.

МС m/z (ИЭР): 498 [M+1].

Стадия 14

3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

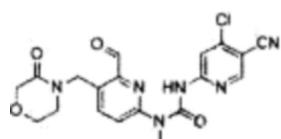
30 Соединения 3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 10n (5 мг, 0,01 ммоль), хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)

35 пирид-2-ил)-1-метилмочевины 10 (3 мг, белое твердое вещество), с выходом 66%.
40 МС m/z (ИЭР): 452 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,95 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,78-4,76 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,89 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,88 (шс, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,43 (т, J=4,4 Гц, 2H), 1,31 (д, J=4,8 Гц, 6H).

45 Пример 11

1-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-3-(6-формил-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)мочевина



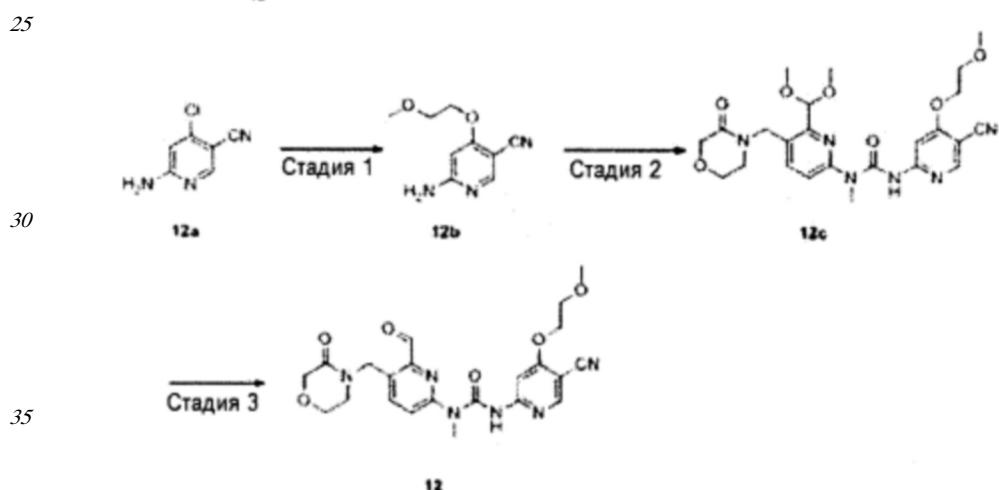
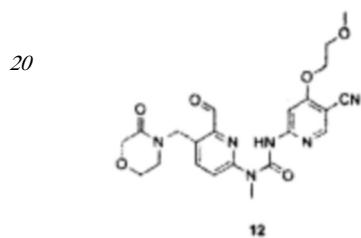
Пример 11 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 9, за исключением того, что использовали 1-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-3-(6-формил-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)мочевину вместо 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксисиметил)-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины на Стадии 13.

МС m/z (ИЭР): 429 и 431 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,60 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,91 (т, J=3,2 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,44 (т, J=3,2 Гц, 2H).

Пример 12

1-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-3-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)мочевина



Стадия 1

6-амино-4-(2-метоксиэтокси)никотинонитрил

Соединения 6-амино-4-хлорникотинонитрил 12а (60 мг, 0,39 ммоль), 2-метоксиэтанол (60 мг, 0,78 ммоль), гидрид натрия (34 мг, 0,86 ммоль, 60% смесь с минеральным маслом) и N-метилпирролидон (1,5 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученную смесь гасили, используя 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат = 1:1), с получением требуемого продукта, 6-амино-4-

(2-метоксиэтокси)никотинонитрила 12b (30 мг, белое твердое вещество), с выходом 40%.

MC m/z (ИЭР): 194 [M+1].

Стадия 2

- ⁵ 3-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Пример 12c синтезировали со ссылкой на технологические стадии, описанные на Стадии 11 Примера 9, за исключением того, что использовали 6-амино-4-(2-метоксиэтокси)никотинонитрил вместо 6-амино-4-хлорникотинонитрила, с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 12c (8 мг, белое твердое вещество), с выходом 70%.

MC m/z (ИЭР): 515 [M+1].

Стадия 3

- ¹⁵ 3-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

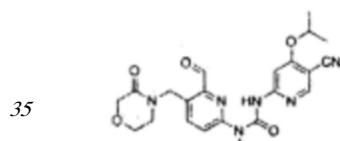
Пример 12 синтезировали со ссылкой на технологические стадии, описанные на Стадии 13 Примера 9, за исключением того, что использовали 3-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину вместо 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины, с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-изопропоксириди-2-ил)-1-(6-формилпирид-2-ил)-1-метилмочевины 12 (6 мг, белое твердое вещество), с выходом 82%.

- ²⁵ MC m/z (ИЭР): 469 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,34 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,26 (д, J=3,2 Гц, 2H), 3,90 (т, J=3,2 Гц, 2H), 3,83 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,43 (т, J=4,0 Гц, 2H).

- ³⁰ Пример 13

1-(5-циано-4-изопропоксириди-2-ил)-3-(6-формил-5-((3-карбонилморфолин)метил)пирид-2-ил)мочевина



13

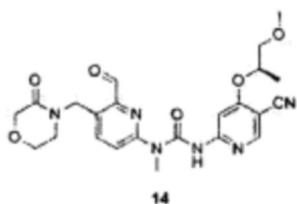
Пример 13 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 12, за исключением того, что использовали изопропанол вместо 2-метоксиэтанола на Стадии 1.

MC m/z (ИЭР): 453 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,26 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,87-4,85 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,47 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,43 (т, J=4,4 Гц, 2H), 1,45 (д, J=3,2 Гц, 6H).

- ⁴⁵ Пример 14

(R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((3-карбонилморфолино)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



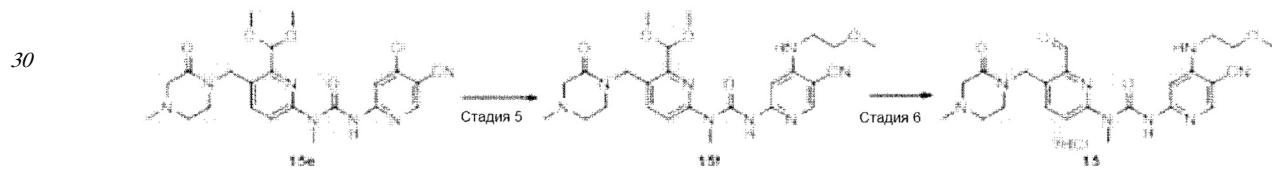
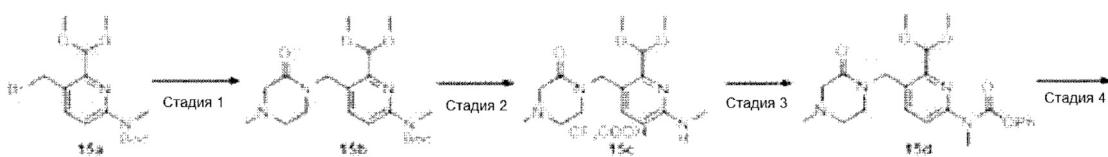
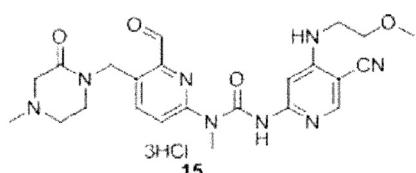
Пример 14 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 12, за исключением того, что использовали (R)-1-метоксипропан-2-ол вместо 2-метоксиэтанола на Стадии 1.

10 МС m/z (ИЭР): 483 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,27 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,87-4,86 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,90 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,64-3,60 (м, 1H), 3,56-3,55 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,49 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 1,43 (д, J=3,2 Гц, 3H).

15 Пример 15

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины гидрохлорид



Стадия 1

35 трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения трет-бутил-(5-(бромметил)-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 15a (70 мг, 0,19 ммоль), 4-метилпiperазин-2-он (43 мг, 0,38 ммоль), гидрид натрия (19 мг, 0,47 ммоль, 60% смесь с минеральным маслом) и N,N-диметилформамид (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1,5:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 15b (60 мг, бесцветное твердое вещество), с выходом 83%.

МС m/z (ИЭР): 409 [M+1].

Стадия 2

1-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)-4-метилпиперазин-2-он

Соединения трет-бутил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпиперазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 15b (60 мг, 0,15 ммоль), трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (4 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, трифторацетатной соли 1-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метил)-4-метилпиперазин-2-она 15c (60 мг, светло-желтое твердое вещество), в виде неочищенного продукта.

MC m/z (ИЭР): 309 [M+1].

Стадия 3

Фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпиперазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения трифторацетатную соль 1-((2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-

3-ил)метил)-4-метилпиперазин-2-она 15 c (60 мг, 0,14 ммоль), дифенилкарбонат (60 мг, 0,28 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,56 мл, 0,56 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (5 мл) смешивали и перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 30:1), с получением требуемого продукта, фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпиперазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 15d (30 мг, бесцветное твердое вещество), с выходом 36%.

MC m/z (ИЭР): 429 [M+1].

Стадия 4

3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпиперазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпиперазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 15d (30 мг, 0,07 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (21 мг, 0,14 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,21 мл, 0,21 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (дихлорметан / метанол 30:1), с получением требуемого продукта, 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпиперазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 15e (17 мг, белое твердое вещество), с выходом 50%.

MC m/z (ИЭР): 488 и 490 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,82 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц,

1H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,47 (с, 6H), 3,46 (с, 3H), 3,27 (с, 2H), 3,20 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,62 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).

Стадия 5

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-

2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 15e (4 мг, 0,008 ммоль), 2-метоксиэтиламин (2 мг, 0,024 ммоль), дизопропилэтиламин (2 мг, 0,016 ммоль) и

5 N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 50°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл воды, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой 10 пластине (дихлорметан / метанол 25:1), с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 15f (2 мг, белое твердое вещество), с выходом 46%.

MC m/z (ИЭР): 527 [M+1]

15 Стадия 6

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины гидрохлорид

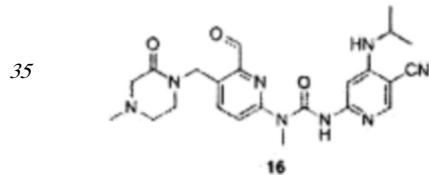
Соединения 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 15f (2 мг, 0,004 ммоль), хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины гидрохлорида 15 (1,5 25 мг, белое твердое вещество), с выходом 67%.

MC m/z (ИЭР): 481 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,75 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,69-3,60 (м, 2H), 3,45-3,42 (м, 4H), 3,37 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 2H), 3,03 (с, 3H).

30 Пример 16

3-(5-циано-4-(изопропиламино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



40 Пример 16 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 15, за исключением того, что использовали изопропиламин вместо 2-метоксиэтиламина на Стадии 5.

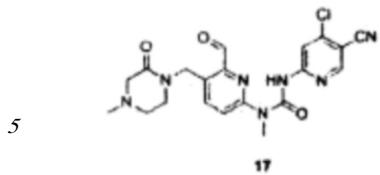
MC m/z (ИЭР): 465 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,95 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,76 (шс, 1H), 3,89-3,87 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 3,20 (т, J=4,0 Гц, 2H), 2,66 (т, J=4,0 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,32 (д, J=5,2 Гц, 6H).

Пример 17

3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)

метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



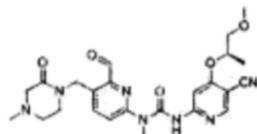
Пример 17 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 15, за исключением того, что использовали 3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-
10 метилмочевину вместо 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-
метилмочевины на Стадии 6.

МС m/z (ИЭР): 442 и 444 [M+1]

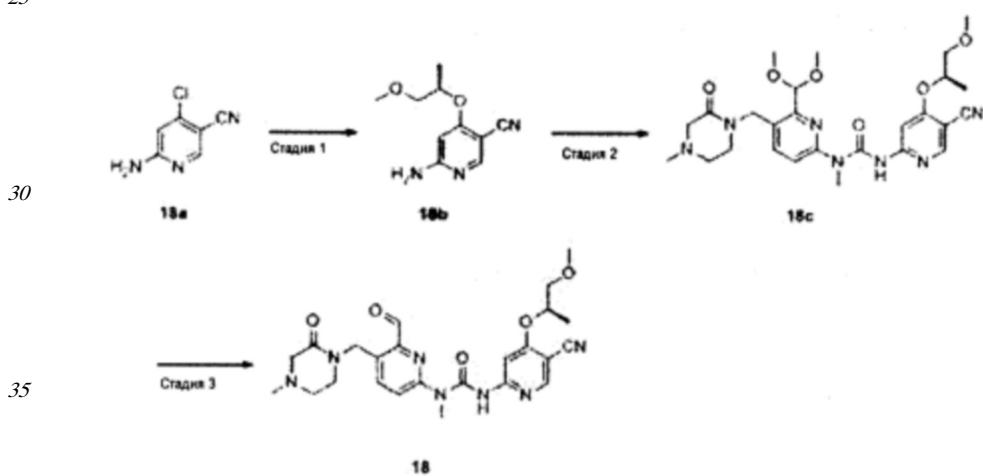
15 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,59 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,95
(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,20 (т, $J=4,4$
Гц, 2H), 2,68 (т, $J=4,4$ Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

Пример 18

20 (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-
карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



25



Стадия 1

40 (R)-6-амино-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)никотинонитрил Соединения 6-амино-4-хлорникотинонитрил 18а (60 мг, 0,39 ммоль), (R)-1-
метоксипропан-2-ол (70 мг, 0,78 ммоль), гидрид натрия (34 мг, 0,86 ммоль, 60% смесь
с минеральным маслом) и N-метилпирролидон (1,5 мл) смешивали и перемешивали в
течение 16 часов при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученную
смесь гасили, используя 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и
45 промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2).
Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для
удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток
очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат

1:1), с получением требуемого продукта, (R)-6-амино-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо) никотинонитрила 18b (17 мг, белое твердое вещество), с выходом 21%.

MC m/z (ИЭР): 208 [M+1]

⁵ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,94 (шс, 2H), 4,63-4,60 (м, 1H), 3,63-3,62 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 1,38-1,36 (м, 3H). Стадия 2
 (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-(4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

¹⁰ Соединения фенил-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат (10 мг, 0,02 ммоль), (R)-6-амино-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)никотинонитрил 18b (8 мг, 0,04 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,06 мл, 0,06 ммоль, 1 M раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали

¹⁵ дихлорметаном (20 мл × 3) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (дихлорметан / метanol 30:1) с получением требуемого продукта, (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-

²⁰ метилмочевины 18c (6 мг, белое твердое вещество), с выходом 47%.

MC m/z (ИЭР): 542 [M+1].

Стадия 3

(R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

²⁵ Соединения (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-(диметоксиметил)-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 18c (6 мг, 0,01 ммоль), хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 2) и промывали органическую fazу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую fazу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (дихлорметан / метanol 25:1), с получением требуемого продукта, (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)оксо)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 18 (4 мг, белое твердое вещество), с выходом 73%.

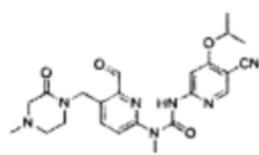
MC m/z (ИЭР): 496 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,28 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94

⁴⁰ (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,88-4,86 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 3,20 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,67 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,42-1,40 (м, 3H).

Пример 19

3-(5-циано-4-изопропоксилид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



5

Пример 19 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 18, за исключением того, что использовали изопропанол вместо (R)-1-метоксипропан-2-ола на Стадии 1.

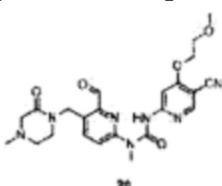
MC m/z (ИЭР): 466 [M+1]

10

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,28 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,85-4,83 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,21 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,69 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,45 (д, J=4,0 Гц, 6H).

Пример 20

3-(5-циано-4-(2-метоксиэтокси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



20

Пример 20 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 18, за исключением того, что использовали 2-метоксиэтанол вместо (R)-1-метоксипропан-2-ола на Стадии 1.

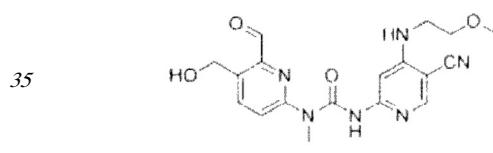
MC m/z (ИЭР): 482 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,34 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,35 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,83 (т, J=4,0 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,48 (с, 3H), 3,37 (с, 2H), 3,20 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,67 (т, J=4,4 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).

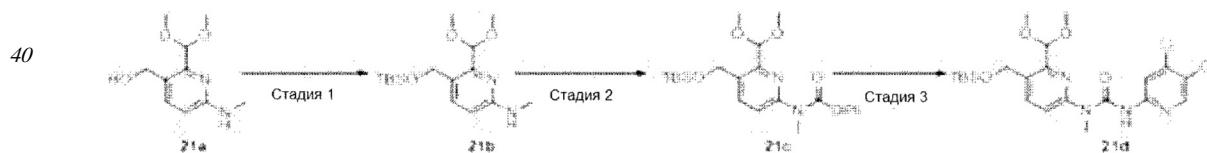
30

Пример 21

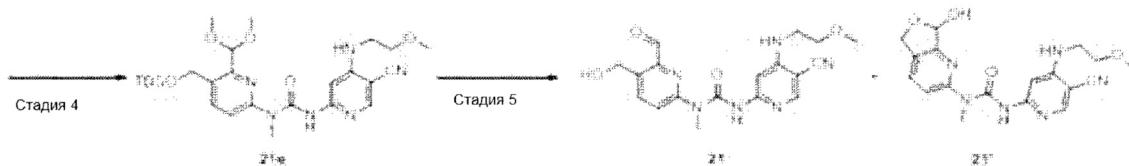
3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



21



45



Стадия 1

5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амин

Соединения (2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)метанол 21а (60 мг, 0,28

5 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорид (64 мг, 0,42 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (72 мг, 0,56 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (7 мг, 0,06 ммоль) и дихлорметан (4 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре.

Полученную смесь гасили, используя 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2).

10 Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат = 15:1), с получением требуемого продукта, 5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амина 21b (60 мг, бесцветное маслянистое

15 вещество), с выходом 65%.

МС m/z (ИЭР): 327 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,57 (шс, 1H), 3,32 (с, 6H), 2,80 (с, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия 2

20 Фенил-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат

Соединения 5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)-N-метилпиридин-2-амин 21b (22 мг, 0,07 ммоль), дифенилкарбонат (15 мг, 0,14 ммоль), 25 гексаметилдисилазид лития (0,21 мл, 0,21 ммоль, 1 M раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (3 мл) смешивали и перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C.

Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 5:1), с получением требуемого продукта, фенил-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилата 21c (18 мг, белое твердое вещество), с выходом 60%.

35 МС m/z (ИЭР): 447 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,15-7,04 (м, 3H), 5,19 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,34 (с, 6H), 0,85 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия 3

40 1-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения фенил-(5-(((трет-бутилдиметилсилил)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 21c (18 мг, 0,04 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (12 мг, 0,08 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,12 мл, 0,12

45 ммоль, 1 M раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл

× 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 3:1), с получением требуемого продукта, 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиланд)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевины 21d (16 мг, белое твердое вещество), с выходом 79%.

MC m/z (ИЭР): 506 и 508 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,78 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,33 (с, 6H), 0,83 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Стадия 4

1-(5-(((трет-бутилдиметилсиланд)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиланд)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевину 21d (10 мг, 0,02 ммоль), 2-метоксиэтиламин (3 мг, 0,06 ммоль), дизопропилэтиламин (5 мг, 0,06 ммоль) и N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 50°C. Полученную смесь разбавляли, используя 10 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 3:1), с получением требуемого продукта, 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиланд)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 21e (9 мг, белое твердое вещество), с выходом 76%.

MC m/z (ИЭР): 545 [M+1]

Стадия 5

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиланд)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 21e (9 мг, 0,02 ммоль), хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили насыщенным раствором карбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на preparative силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1:1), с получением требуемого продукта, 1-(5-(((трет-бутилдиметилсиланд)оксо)метил)-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 21 (3 мг, белое твердое вещество), с выходом 47%.

MC m/z (ИЭР): 385 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ главный (21'): 12,60 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 3,63-3,61 (м, 2H), 3,51-3,50 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,41 (с, 3H). Побочный (21): 12,94 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 5,05-5,02 (м, 1H), 3,63-3,61 (м, 2H), 3,51-3,50 (м,

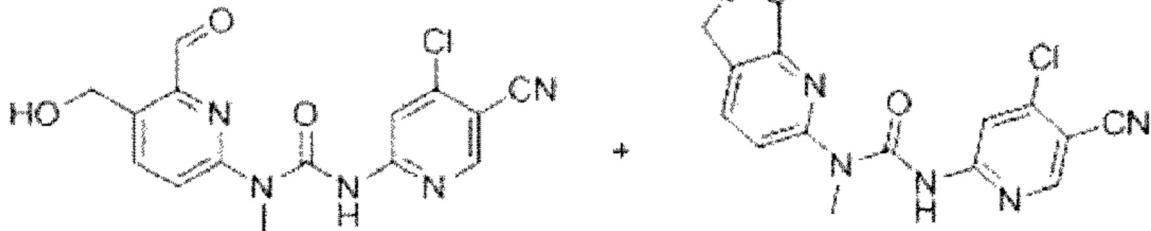
2H), 3,49 (c, 3H), 3,41 (c, 3H).

Пример 22

3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

5

10

**22****22'**

15

Пример 22 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 21, за исключением того, что использовали 1-((трет-бутилдиметилсил)оксо)метил-6-(диметоксиметил)пирид-2-ил)-3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилмочевину вместо 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(гидроксиметил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины на Стадии 5.

20

МС m/z (ИЭР): 346 и 348 [M+1]

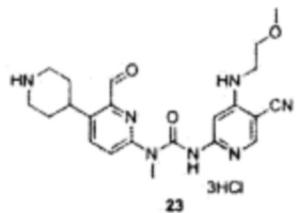
25

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ главный (22'): 13,10 (c, 1H), 8,46 (c, 1H), 8,45 (c, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,51 (c, 1H), 5,29 (c, 1H), 5,11-5,08 (m, 2H), 3,53 (c, 3H). Побочный (22): 13,55 (c, 1H), 10,25 (c, 1H), 8,48 (c, 1H), 8,47 (c, 1H), 8,10 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,97 (c, 2H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,57 (c, 3H).

Пример 23

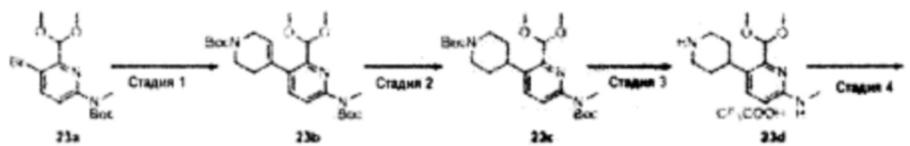
3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(пиперидин-4-ил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

30

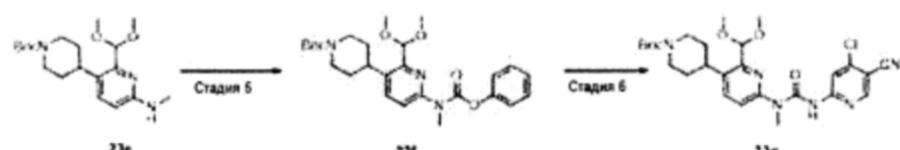
**23**

3HCl

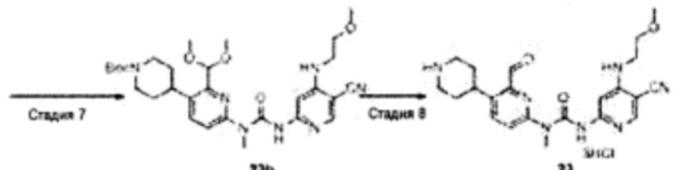
35

**23a****23b****23c****23d**

40

**23e****23f****23g**

45

**23h****23i**

Стадия 1

трет-бутил-6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)-5',6'-дигидро-[3,4'-дипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат

Соединения трет-бутил (5-бром-6-(диметоксиметилпирид-2-ил)(метил)аминокарбоксилат 23а (0,20 г, 0,56 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия хлорид (90 мг, 0,11 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропирид-1-(2H)-карбоксилат (0,34 г, 1,11 ммоль), карбонат калия (0,23 г, 1,67 ммоль), воду (1 мл) и диоксин (5 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 90°C в атмосфере газообразного азота. Полученную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир / этилацетат 84:16), с получением требуемого продукта, трет-бутил-6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)-5',6'-дигидро-[3,4'-дипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата 23b (0,13 г, бесцветное маслянистое вещество), с выходом 51%.

МС m/z (ИЭР): 464 [M+1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,67-5,65 (м, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,65 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 6H), 3,45 (с, 3H), 2,40-2,38 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 2

трет-бутил-4-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Соединения трет-бутил-6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)-5',6'-дигидро-[3,4'-дипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат 23b (0,13 г, 0,28 ммоль), палладий на углероде (26 мг, 20%), метанол (3 мл) и этилацетат (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, трет-бутил-4-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата 23c (0,13 г, бесцветное маслянистое вещество), в виде неочищенного продукта.

МС m/z (ИЭР): 466 [M+1].

Стадия 3

6-(диметоксиметил)-N-метил-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амин

Соединения трет-бутил-4-(6-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат 23c (0,13 г, 0,28 ммоль), трифтормукусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (4 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, трифторацетатной соли 6-(диметоксиметил)-N-метил-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амина 23d (95 мг, светло-желтое твердое вещество), в виде неочищенного продукта.

МС m/z (ИЭР): 266 [M+1].

Стадия 4

трет-бутил-4-(2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Соединения трифторацетатную соль 6-(диметоксиметил)-N-метил-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-амина 23d (95 мг, 0,25 ммоль), 2-трет-бутил-2-карбонат (82 мг, 0,38 ммоль), триэтиламин (76 мг, 0,75 ммоль) и дихлорметан (4 мл) смешивали и перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 20

мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 3:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-4-(2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата 23e (80 мг, белое твердое вещество), с выходом 65%.

МС m/z (ИЭР): 366 [M+1].

Стадия 5

трет-бутил-4-(2-(диметоксиметил)-6-(метил(феноксикарбонил)амино)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Соединения трет-бутил-4-(2-(диметоксиметил)-6-(метиламино)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат 23e (40 мг, 0,11 ммоль), дифенилкарбонат (47 мг, 0,22 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,33 мл, 0,33 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (6 мл) смешивали и перемешивали в течение 0,5 часа при 0°C. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 2:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-4-(2-(диметоксиметил)-6-(метил(феноксикарбонил)амино)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата 23f (20 мг, белое твердое вещество), с выходом 38%.

МС m/z (ИЭР): 486 [M+1].

Стадия 6

трет-бутил-4-(6-(3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилуреido)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Соединения трет-бутил-4-(2-(диметоксиметил)-6-(метил(феноксикарбонил)амино)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат 23f (20 мг, 0,04 ммоль), 6-амино-4-хлорникотинонитрил (12 мг, 0,08 ммоль), гексаметилдисилазид лития (0,12 мл, 0,12 ммоль, 1 М раствор в тетрагидрофуране) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь гасили, используя 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир / этилацетат 1.5:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-4-(6-(3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилуреido)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата 23g (10 мг, белое твердое вещество), с выходом 45%.

МС m/z (ИЭР): 545 и 547 [M+1].

Стадия 7

трет-бутил-4-(6-(3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилуреido)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Соединения трет-бутил-4-(6-(3-(4-хлор-5-цианопирид-2-ил)-1-метилуреido)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат 23g (10 мг, 0,02 ммоль), 2-метоксиэтиламин (3 мг, 0,06 ммоль), дизопропилэтамин (5 мг, 0,06 ммоль) и N,N-диметилацетамид (0,4 мл) смешивали и перемешивали в течение 16 часов при 50°C.

Полученную смесь разбавляли, используя 10 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (20 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали для удаления высушивающего агента. Остаток очищали на препаративной силикагелевой 5 пластине (петролейный эфир / этилацетат 1.5:1), с получением требуемого продукта, трет-бутил-4-(6-(3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилуреидо)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата 23h (6 мг, белое твердое вещество), с выходом 56%.

МС m/z (ИЭР): 584 [M+1].

Стадия 8

3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(пиперидин-4-ил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина

Соединения трет-бутил-4-(6-(3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-метилуреидо)-2-(диметоксиметил)пирид-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат 23h (6 мг, 0,01

15 ммоль), хлористоводородную кислоту (0,8 мл, 37%), воду (1 мл) и тетрагидрофуран (2 мл) смешивали и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре.

Полученную смесь выпаривали при пониженном давлении, с получением требуемого продукта, 3-(5-циано-4-((2-метоксиэтил)амино)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-(пиперидин-4-ил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины гидрохлорида 23 (4 мг, белое твердое вещество), с

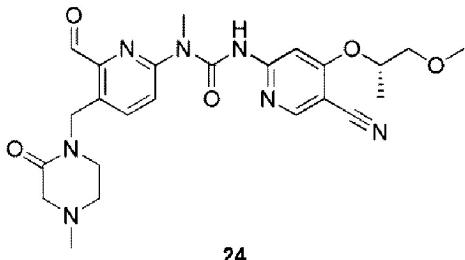
20 выходом 89%.

МС m/z (ИЭР): 438 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,07 (с, 1H), 3,71-3,58 (м, 6H), 3,55 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 4H).

Пример 24

(S)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



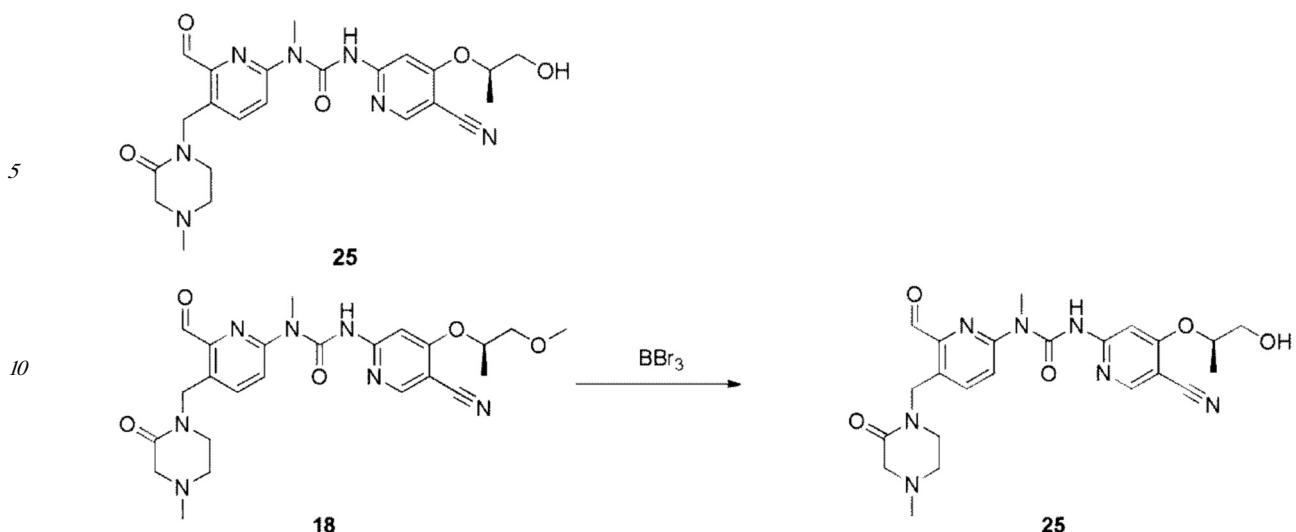
Пример 24 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 18, за исключением того, что использовали (S)-1-метоксипропан-2-ол вместо (R)-1-метоксипропан-2-ола на Стадии 1.

МС m/z (ИЭР): 496 [M+1]

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,31 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,99-4,74 (м, 1H), 3,73-3,55 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 3,37 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,67 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,41 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 25

(R)-3-(5-циано-4-((1-гидроксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



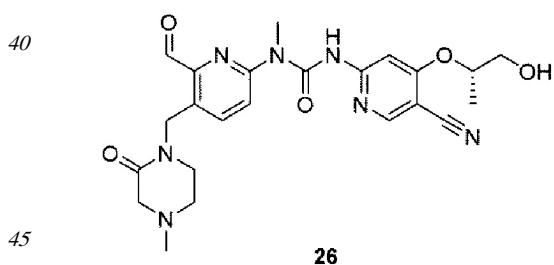
Смешивали соединения (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевину 18 (4,0 г, 8 ммоль) и дихлорметан (80 мл). По каплям добавляли трибромид бора (20,2 г, 81 ммоль) на бане изо льда и соли. После завершения капельного добавления убирали баню изо льда и соли и дополнительно перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь гасили ледяной водой (300 мл), которую медленно выливали в нее, доводили до pH 8-9 с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (150 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали для удаления высушивающего агента и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который подвергали колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан : метанол = 20:1) с получением требуемого продукта, (R)-3-(5-циано-4-((1-гидроксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины 25 (2,3 г, 4,8 ммоль, белое твердое вещество), с выходом 60%.

³⁰ MS m/z (ИЭР): 482 [M \pm 1]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,36 (c, 1H), 10,26 (c, 1H), 8,35 (c, 1H), 7,99 (c, 1H), 7,94 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,10 (c, 2H), 4,88-4,76 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,53 (c, 3H), 3,42-3,38 (c, 2H), 3,20 (c, 2H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,36 (c, 3H), 1,41 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 26

(S)-3-(5-циано-4-((1-гидроксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевина



Пример 26 синтезировали, ссылаясь на технологические стадии Примера 25, за исключением того, что использовали (S)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-

метилмочевину вместо (R)-3-(5-циано-4-((1-метоксипроп-2-ил)окси)пирид-2-ил)-1-(6-формил-5-((4-метил-2-карбонилпiperазин-1-ил)метил)пирид-2-ил)-1-метилмочевины на Стадии 1.

MC m/z (ИЭР): 482 [M+1]

⁵ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,37 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,91-4,74 (м, 1H), 3,96-3,76 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,46-3,33 (м, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,79-2,62 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,0 Гц, 3H).

¹⁰ Биологический эксперимент

Испытание на ингибирование активности FGFR4

Влияние соединения по данному изобретению на активность рецептора фактора роста фибробластов 4 (FGFR4) оценивали с помощью *in vitro* анализа киназы.

Ниже приведено общее описание экспериментального способа:

¹⁵ In vitro активность FGFR4 определяли, анализируя уровень фосфорилирования субстрата в реакции киназы, с помощью набора для анализа киназ HTRF. Реакционный буфер содержал следующие компоненты: 5-кратно разбавленный ферментативный буфер/киназу 5X (Cisbio, номер по каталогу 62EZBFDD) (основной ингредиент: 50 мМ HEPES, pH 7,0), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT; человеческий рекомбинантный белок

²⁰ каталитического структурного домена FGFR4 (аминокислоты 460-802) приобретали в продаже у компании Tsinghua Protein Research Technology Center, разбавляли реакционным буфером до 0,5 нг/мкл раствора киназы; реакционный раствор субстрата содержал тирозинкиназный субстрат с биотиновой меткой, разбавленный реакционным буфером до 500 нМ (Cisbio, номер по каталогу 62TK0PEC), и 90 мкМ АТФ, и аналитический

²⁵ раствор содержал антитело в форме клетки с меткой Eu³⁺ (Cisbio, номер по каталогу 61T66KLB), разбавленное аналитическим буфером (Cisbio, номер по каталогу 62SDBRDF) до 0,125 нг/мкл, и 31,25 нМ меченого стрептавидином XL665 (Cisbio, номер по каталогу 610SAXLB).

³⁰ Соединение растворяли и разбавляли в 100% ДМСО до 100 мкМ, затем проводили 4-кратные серийные разбавления с ДМСО до минимальной концентрации 0,0061 мкМ, и затем каждую точку концентрации разбавляли в 40 раз реакционным буфером. Если значение IC₅₀ соединения было слишком низким, то можно уменьшить исходную концентрацию соединения.

³⁵ 4 мкл раствора соединения и 2 мкл раствора киназы FGFR4 добавляли в 384-луночный аналитический планшет (Thermo, номер по каталогу 264706), тщательно перемешивали и затем инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре; затем к нему добавляли 4 мкл реакционного раствора субстрата и инкубировали реакционную смесь в течение 60 минут при комнатной температуре; и затем к ней добавляли 10 мкл аналитического раствора равного объема и тщательно перемешивали, затем

⁴⁰ выдерживали при комнатной температуре. Через 60 минут ферментативную реакцию останавливали с помощью ЭДТК в аналитическом растворе, и идентифицировали фосфорилированные продукты с помощью антитела в форме клетки с Eu³⁺ меткой (донора) и меченого стрептавидином антитела XL665 (приемника) в одно и то же время.

⁴⁵ После возбуждения лазером доноры и приемники, которые были близки к друг к другу, подвергались резонансному переносу энергии, и можно было измерить энергию, перенесенную от донора (620 нм) к рецептору (665 нм), с помощью Envision. Отношение 665/620 положительно коррелирует со степенью фосфорилирования субстрата, позволяя обнаружить активность киназы FGFR4. В данном эксперименте в качестве

отрицательного контроля (100% ингибиование) использовали группу без добавления белка, и в качестве положительного контроля (0% ингибиование) использовали группу с добавлением белка, но без добавления соединения. Процент ингибиования активности FGFR4 под действием соединения можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Процентное ингибиование} = \frac{(\text{сигнал соединение} - \text{сигнал отрицательный контроль})}{(\text{сигнал положительный контроль} - \text{сигнал отрицательный контроль})}$$

Значение IC_{50} соединения рассчитывали по следующей формуле, на основании 10 точек концентрации, используя XLfit (ID Business Solutions Ltd., Великобритания):

$$Y = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{(\text{Log } IC_{50} - X)} * \text{коэффициент наклона})$$

где Y представляет собой процентное ингибиование, «нижнее» представляет собой нижнее плато кривой (нижнее плато S-образной кривой), «верхнее» представляет собой верхнее плато кривой (верхнее плато S-образной кривой), и X представляет собой значение log измеряемой концентрации соединения.

Испытание на ингибиование активности FGFR1

Влияние соединения по данному изобретению на активность рецептора фактора роста фибробластов 1 (FGFR1) оценивали с помощью *in vitro* анализа киназы.

Ниже приведено общее описание экспериментального способа:

In vitro активность FGFR1 определяли, анализируя уровень фосфорилирования субстрата в реакции киназы, с помощью набора для анализа киназ HTRF. Реакционный буфер содержал следующие компоненты: 5-кратно разбавленный ферментативный буфер/киназу 5X (Cisbio, номер по каталогу 62EZBFDD) (основной ингредиент: 50 мМ HEPES, pH 7,0), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT; человеческий рекомбинантный белок каталитического структурного домена FGFR1 (аминокислоты 308-731) очищали в самой компании, разбавляли реакционным буфером до 0,6 нг/мкл раствора киназы; реакционный раствор субстрата содержал тирозинкиназный субстрат с биотиновой меткой, разбавленный реакционным буфером до 400 нМ (Cisbio, номер по каталогу 62TK0PEC), и 40 мкМ АТФ, и аналитический раствор содержал антитело в форме клетки с меткой Eu³⁺ (Cisbio, номер по каталогу 61T66KLB), разбавленное аналитическим буфером (Cisbio, номер по каталогу 62SDBRDF) до 0,125 нг/мкл, и 25 нМ меченого стрептавидина XL665 (Cisbio, номер по каталогу 610SAXLB).

Соединение растворяли и разбавляли в 100% ДМСО до 1 мМ, затем проводили 4-кратные серийные разбавления с ДМСО до минимальной концентрации 0,0061 мкМ, и затем каждую точку концентрации разбавляли в 40 раз реакционным буфером. Если значение IC_{50} соединения было слишком низким, то можно уменьшить исходную концентрацию соединения.

4 мкл раствора соединения и 2 мкл раствора киназы FGFR1 добавляли в 384-луночный аналитический планшет (Thermo, номер по каталогу 264706), тщательно перемешивали и затем инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре; затем к нему добавляли 4 мкл реакционного раствора субстрата и инкубировали реакционную смесь в течение 60 минут при комнатной температуре; и затем к ней добавляли 10 мкл аналитического раствора равного объема и тщательно перемешивали, затем выдерживали при комнатной температуре. Через 60 минут ферментативную реакцию останавливали с помощью ЭДТК в аналитическом растворе, и идентифицировали фосфорилированные продукты с помощью антитела в форме клетки с Eu³⁺ меткой (донора) и меченого стрептавидином антитела XL665 (приемника) в одно и то же время. После возбуждения лазером доноры и приемники, которые были близки к друг к другу,

подвергались резонансному переносу энергии, и можно было измерить энергию, перенесенную от донора (620 нм) к рецептору (665 нм), с помощью Envision. Отношение 665/620 положительно коррелирует со степенью фосфорилирования субстрата, позволяя обнаружить активность киназы FGFR4. В данном эксперименте в качестве

⁵ отрицательного контроля (100% ингибиование) использовали группу без добавления белка, и в качестве положительного контроля (0% ингибиование) использовали группу с добавлением белка, но без добавления соединения. Процент ингибиования активности FGFR1 под действием соединения можно рассчитать по следующей формуле:

Процентное ингибиование = $100 - \frac{(\text{сигнал соединение} - \text{сигнал отрицательный контроль})}{(\text{сигнал положительный контроль} - \text{сигнал отрицательный контроль})}$

¹⁰ Значение IC₅₀ соединения рассчитывали по следующей формуле, на основании 10 точек концентрации, используя XLfit (ID Business Solutions Ltd., Великобритания):

$$Y = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{(\text{LogIC}_{50}-X)} * \text{коэффициент наклона})$$

¹⁵ где Y представляет собой процентное ингибиование, «нижнее» представляет собой нижнее плато кривой (нижнее плато S-образной кривой), «верхнее» представляет собой верхнее плато кривой (верхнее плато S-образной кривой), и X представляет собой значение log измеряемой концентрации соединения.

Испытание на ингибиование активности FGFR2

²⁰ Влияние соединения по данному изобретению на активность рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) оценивали с помощью *in vitro* анализа киназы. Ниже приведено общее описание экспериментального способа: *In vitro* активность FGFR2 определяли, анализируя уровень фосфорилирования субстрата в реакции киназы, с помощью набора для анализа киназ HTRF. Реакционный буфер содержал следующие ²⁵ компоненты: 5-кратно разбавленный ферментативный буфер/киназу 5X (Cisbio, номер по каталогу 62EZBFDD) (основной ингредиент: 50 мМ HEPES, pH 7,0), 5 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT; человеческий рекомбинантный белок каталитического структурного домена FGFR2 (аминокислоты 400-821) приобретали в продаже у компании Beijing Sino Biological Inc., разбавляли реакционным буфером до 0,045 нг/мкл раствора киназы; реакционный ³⁰ раствор субстрата содержал тирозинкиназный субстрат с биотиновой меткой, разбавленный реакционным буфером до 800 нМ (Cisbio, номер по каталогу 62TK0PEC), и 50 мКМ АТФ, и аналитический раствор содержал антитело в форме клетки с меткой Eu³⁺ (Cisbio, номер по каталогу 61T66KLB), разбавленное аналитическим буфером (Cisbio, номер по каталогу 62SDBRDF) до 0,125 нг/мкл, и 50 нМ меченного стрептавидином XL665 (Cisbio, номер по каталогу 610SAXLB).

³⁵ Соединение растворяли и разбавляли в 100% ДМСО до 100 мКМ, затем проводили 4-кратные серийные разбавления с ДМСО до минимальной концентрации 0,0061 мКМ, и затем каждую точку концентрации разбавляли в 40 раз реакционным буфером. Если значение IC₅₀ соединения было слишком низким, то можно уменьшить исходную ⁴⁰ концентрацию соединения.

4 мкл раствора соединения и 2 мкл раствора киназы FGFR2 добавляли в 384-луночный аналитический планшет (Thermo, номер по каталогу 264706), тщательно перемешивали и затем инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре; затем к нему добавляли 4 мкл реакционного раствора субстрата и инкубировали реакционную смесь в течение 60 минут при комнатной температуре; и затем к ней добавляли 10 мкл аналитического раствора равного объема и тщательно перемешивали, затем выдерживали при комнатной температуре. Через 60 минут ферментативную реакцию останавливали с помощью ЭДТК в аналитическом растворе, и идентифицировали

фосфорилированные продукты с помощью антитела в форме клетки с Eu³⁺ меткой (донора) и меченого стрептавидином антитела XL665 (приемника) в одно и то же время. После возбуждения лазером доноры и приемники, которые были близки к друг к другу, подвергались резонансному переносу энергии, и можно было измерить энергию, перенесенную от донора (620 нм) к рецептору (665 нм), с помощью Envision. Отношение 665/620 положительно коррелирует со степенью фосфорилирования субстрата, позволяя обнаружить активность киназы FGFR2. В данном эксперименте в качестве отрицательного контроля (100% ингибиование) использовали группу без добавления белка, и в качестве положительного контроля (0% ингибиование) использовали группу с добавлением белка, но без добавления соединения. Процент ингибиования активности FGFR2 под действием соединения можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Процентное ингибиование} = \frac{(\text{сигнал соединение} - \text{сигнал отрицательный контроль})}{(\text{сигнал положительный контроль} - \text{сигнал отрицательный контроль})}$$

Значение IC₅₀ соединения рассчитывали по следующей формуле, на основании 10 точек концентрации, используя XLfit (ID Business Solutions Ltd., Великобритания):

$$Y = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1+10^{((\log IC_{50}-X) * \text{коэффициент наклона})})$$

где Y представляет собой процентное ингибиование, «нижнее» представляет собой нижнее плато кривой (нижнее плато S-образной кривой), «верхнее» представляет собой верхнее плато кривой (верхнее плато S-образной кривой), и X представляет собой значение log измеряемой концентрации соединения.

Испытание на ингибиование активности FGFR3

Влияние соединения по данному изобретению на активность рецептора фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) оценивали с помощью *in vitro* анализа киназы. Ниже приведено общее описание экспериментального способа: *In vitro* активность FGFR3 определяли, анализируя уровень фосфорилирования субстрата в реакции киназы, с помощью набора для анализа киназ HTRF. Реакционный буфер содержал следующие компоненты: 5-кратно разбавленный ферментативный буфер/киназу 5X (Cisbio, номер по каталогу 62EZBFDD) (основной ингредиент: 50 мМ HEPES, pH 7,0), 5 мМ MgCl₂, 1

мМ DTT; человеческий рекомбинантный белок каталитического структурного домена FGFR3 (аминокислоты 399-806) приобретали в продаже у компании Sino Biological Inc., разбавляли реакционным буфером до 0,3 нг/мкл раствора киназы; реакционный раствор субстрата содержал тирозинкиназный субстрат с биотиновой меткой, разбавленный реакционным буфером до 1000 нМ (Cisbio, номер по каталогу 62TK0PEC), и 90 мКМ

АТФ, и аналитический раствор содержал антитело в форме клетки с меткой Eu³⁺ (Cisbio, номер по каталогу 61T66KLB), разбавленное аналитическим буфером (Cisbio, номер по каталогу 62SDBRDF) до 0,125 нг/мкл, и 62,5 нМ меченого стрептавидином XL665 (Cisbio, номер по каталогу 610SAXLB).

Соединение растворяли и разбавляли в 100% ДМСО до 100 мКМ, затем проводили 4-кратные серийные разбавления с ДМСО до минимальной концентрации 0,0061 мКМ, и затем каждую точку концентрации разбавляли в 40 раз реакционным буфером. Если значение IC₅₀ соединения было слишком низким, то можно уменьшить исходную концентрацию соединения.

4 мкл раствора соединения и 2 мкл раствора киназы FGFR3 добавляли в 384-луночный аналитический планшет (Thermo, номер по каталогу 264706), тщательно перемешивали и затем инкубировали в течение 15 минут при комнатной температуре; затем к нему добавляли 4 мкл реакционного раствора субстрата и инкубировали реакционную смесь

в течение 60 минут при комнатной температуре; и затем к ней добавляли 10 мкл аналитического раствора равного объема и тщательно перемешивали, затем выдерживали при комнатной температуре. Через 60 минут ферментативную реакцию останавливали с помощью ЭДТК в аналитическом растворе, и идентифицировали

⁵ фосфорилированные продукты с помощью антитела в форме клетки с Eu³⁺ меткой (донора) и меченого стрептавидином антитела XL665 (приемника) в одно и то же время.

После возбуждения лазером доноры и приемники, которые были близки к друг к другу, подвергались резонансному переносу энергии, и можно было измерить энергию,

¹⁰ перенесенную от донора (620 нм) к рецептору (665 нм), с помощью Envision. Отношение 665/620 положительно коррелирует со степенью фосфорилирования субстрата, позволяя обнаружить активность киназы FGFR3. В данном эксперименте в качестве

отрицательного контроля (100% ингибиование) использовали группу без добавления белка, и в качестве положительного контроля (0% ингибиование) использовали группу с добавлением белка, но без добавления соединения. Процент ингибиования активности

¹⁵ FGFR2 под действием соединения можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Процентное ингибиование} = \frac{100 - 100 * (\text{сигнал соединение} - \text{сигнал отрицательный контроль})}{(\text{сигнал положительный контроль} - \text{сигнал отрицательный контроль})}$$

Значение IC₅₀ соединения рассчитывали по следующей формуле, на основании 10

²⁰ точек концентрации, используя XLfit (ID Business Solutions Ltd., Великобритания):

$$Y = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1 + 10^{(\text{LogIC}_{50}-X)} * \text{коэффициент наклона})$$

где Y представляет собой процентное ингибиование, «нижнее» представляет собой нижнее плато кривой (нижнее плато S-образной кривой), «верхнее» представляет собой верхнее плато кривой (верхнее плато S-образной кривой), и X представляет собой

²⁵ значение log измеряемой концентрации соединения.

Биоаналитические примеры: A: < 10 нМ, B: 10-100 нМ, C: 100-1000 нМ, D: > 1000 нМ, НО: не обнаружено

30

35

40

45

№ соединения	FGFR4 IC ₅₀ (нМ)	FGFR1 IC ₅₀ (нМ)	FGFR2 IC ₅₀ (нМ)	FGFR3 IC ₅₀ (нМ)
1	A	D	HO	HO
2	C	D	HO	HO
3	B	D	HO	HO
4	C	D	HO	HO
5	A	D	HO	HO
6	A	D	HO	HO
7	A	D	HO	HO
8	C	D	HO	HO
9	A	D	D	D
10	A	D	D	D
11	B	D	D	D
12	A	D	D	D
13	B	D	D	D
14	A	D	D	D
15	B	D	HO	HO
16	A	D	D	D
17	C	D	D	D
18	A	D	D	D
19	A	D	D	D
20	A	D	D	D
21	C	D	D	D
22	C	D	D	D
23	B	D	D	HO
24	A	D	D	D
25	A	D	D	D
26	A	D	D	D

Соединение по данному изобретению обладает селективным ингибирующим действием в отношении FGFR4.

Испытание ингибирования пролиферации клеток Нер3В

Влияние соединения по данному изобретению на пролиферацию клеток Нер3В оценивали с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток.

Ниже приведено общее описание экспериментального способа:

Использовали аналитический набор CellTitter-Glo (CTG) для обнаружения АТФ, свидетельствующего об активном клеточном метаболизме, с помощью исключительно стабильной люциферазы, и световой сигнал, возникающий в ходе испытания, был прямо пропорционален количеству активных клеток в среде, позволяя определить клеточную пролиферацию Нер3В.

Агент CellTitter-Glo (Promega, G7572) состоял из лиофилизированного порошка CellTitter-Glo и буфера CellTitter-Glo, и лиофилизированный порошок растворяли в

используемом буфере.

Клетки Hep3B (ATCC, HB-8064) (поставщик клеток: Shanghai Academy of Life Sciences, Китайская академия наук) выращивали в полной среде DMEM (Thermofisher, 11995073), содержащей 10% FBS (GBICO, 10099-141) и 100 ед./мл смешанного раствора Mycillin

5 (Thermofisher, 15140122). Когда покрытие клетками достигало 80-90% сосуда для культивирования, после их разрушения и расщепления с помощью 0,25% панкреатина (содержащего ЭДТК) (Thermofisher, 25200056), клетки выращивали в белом 384-луночном планшете (Thermofisher, 164610), по 1000 клеток на лунку (27 мкл полной среды DMEM), а затем 384-луночный планшет помещали в инкубатор при 37°C и с 5% CO₂ и

10 выращивали в течение ночи (18-20 ч.). Соединение растворяли и разбавляли в 100% ДМСО до 100 мкМ, затем проводили 4-кратные серийные разбавления с ДМСО до минимальной концентрации 0,0061 мкМ, и затем каждую точку концентрации разбавляли в 50 раз средой DMEM, не содержащей FBS. Если значение IC₅₀ соединения было

15 слишком низким, то можно уменьшить исходную концентрацию соединения. После выращивания в течение ночи, в каждую лунку добавляли 3 мкл раствора соединения, разбавленного DMEM, и осторожно центрифугировали и тщательно перемешивали, при этом в качестве отрицательного контроля (100% ингибиование) добавляли группу с 10 мкМ BLU9931, и в качестве положительного контроля (0% ингибиование)

20 добавляли группу с 0,2% ДМСО. 384-Луночный планшет помещали в инкубатор при 37°C и с 5% CO₂ для дальнейшего выращивания, извлекали через 72 часа и оставляли при комнатной температуре на 30 минут. Извлекали также реагент CTG и

уравновешивали до комнатной температуры. В каждую лунку добавляли 15 мкл реагента CTG и помещали на встряхиватель, осторожно встряхивая в течение 3 минут для обеспечения достаточного лизиса клеток. Оставляли стоять на 10 минут для обеспечения

25 стабильности люминесцентного сигнала, и затем считывали люминесцентный сигнал с помощью En Vision (Perkin Elmer).

Процент ингибиования пролиферации клеток Hep3B под действием соединения можно рассчитать по следующей формуле:

30 Процентное ингибиование = 100-100 * (сигнал соединение - сигнал отрицательный контроль) / (сигнал положительный контроль - сигнал отрицательный контроль)

Значение IC₅₀ соединения рассчитывали по следующей формуле, на основании 8 точек концентрации, используя XLfit (ID Business Solutions Ltd., Великобритания):

$$35 Y = \text{нижнее} + (\text{верхнее} - \text{нижнее}) / (1+10^{(\text{LogIC}_{50}-X)} * \text{коэффициент наклона})$$

где Y представляет собой процентное ингибиование, «нижнее» представляет собой 40 нижнее плато кривой (нижнее плато S-образной кривой), «верхнее» представляет собой верхнее плато кривой (верхнее плато S-образной кривой), и X представляет собой значение log измеряемой концентрации соединения.

Биоаналитические примеры: A: < 50 нМ, B: 50-100 нМ.

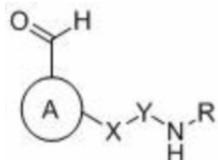
№ соединения	Hep3B IC ₅₀ (нМ)	№ соединения	Hep3B IC ₅₀ (нМ)
9	A	16	A
10	B	18	A
12	A	19	B
14	A	23	B

На основании приведенной выше таблицы, можно видеть, что соединение по данному

изобретению обладает хорошим ингибирующим эффектом против пролиферации клеток Нер3В.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное Формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль



(I)

где кольца А и R, каждое независимо, выбраны из группы, состоящей из замещенных или незамещенных 6-членных гетероарильных групп с 1-2 атомами азота, и при наличии замещения А или R могут быть замещены одним или двумя заместителями в любом положении, и такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, С1-С8 алкила, -С(О)R¹, -ОР¹ и -NR²R³, где указанная алкильная группа необязательно замещена одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из -ОР⁴;

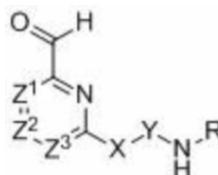
X представляет собой NR⁷;

Y представляет собой -С(О)-;

R¹, R², R³ и R⁴, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода и С1-С8 алкила;

R⁷ представляет собой С1-С8 алкил.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу II



(II)

Z¹, Z² и Z³, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из CR^{Z1}, CR^{Z2}, CR^{Z3}

или N, и

если Z¹ представляет собой N, то в то же время Z² и Z³ не представляют собой N;

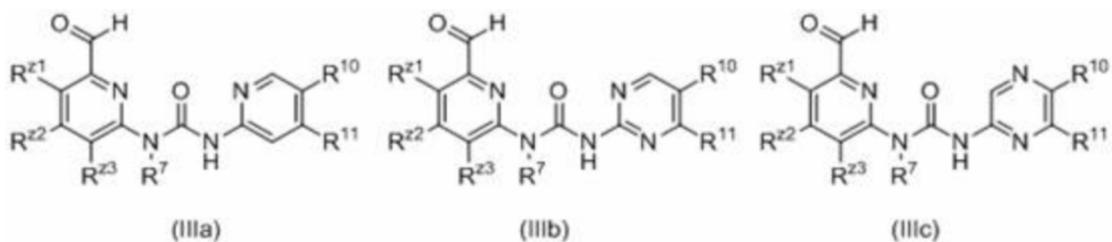
если Z² представляет собой N, то в то же время Z¹ и Z³ не представляют собой N;

если Z³ представляет собой N, то в то же время Z¹ и Z² не представляют собой N;

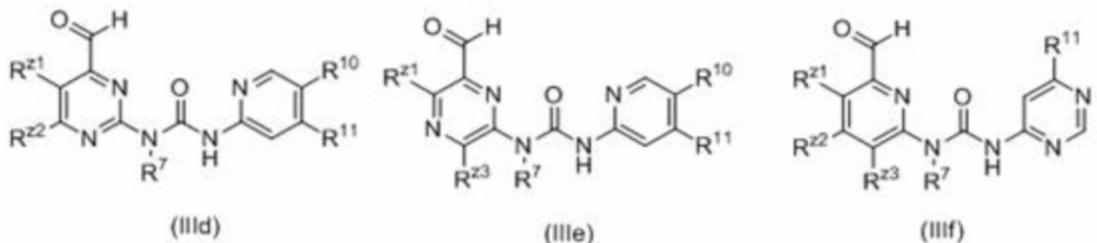
R^{Z1}, R^{Z2} и R^{Z3}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, С1-С8 алкила, -С(О)R¹, -ОР¹ и -NR²R³, где указанная алкильная группа необязательно замещена одним заместителем -ОР⁴.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-2,

отличающееся тем, что указанное соединение, представленное Формулой I, имеет Формулу IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe или IIIf



5



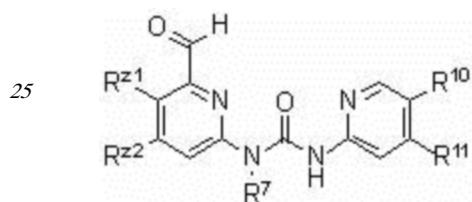
15

$R^{Z1}, R^{Z2}, R^{Z3}, R^{10}$ и R^{11} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C1-C8 алкила, $-C(O)R^1$, $-OR^1$ и $-NR^2R^3$, где указанная алкильная группа необязательно замещена одним заместителем $-OR^4$; и

R^7 представляет собой С1-С8 алкил.

20

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанное соединение, представленное Формулой I, имеет Формулу IV



30

R^{Z1} и R^{Z2} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C4 алкила, циано, OR^1 и NR^2R^3 , где указанный алкил необязательно замещен одним заместителем, представляющим собой гидрокси или $OC1-C4$ алкил;

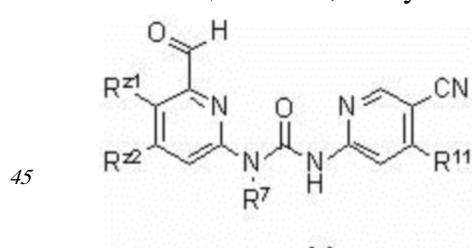
R^7 представляет собой C1-C8 алкил;

35

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C4 алкила и циано; и

R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C1-C4 алкила, циано и NR^2R^3 .

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу V



45

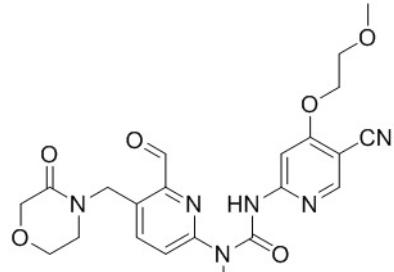
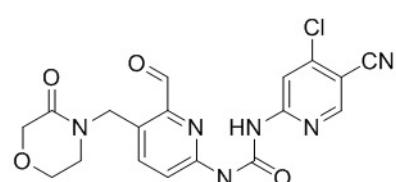
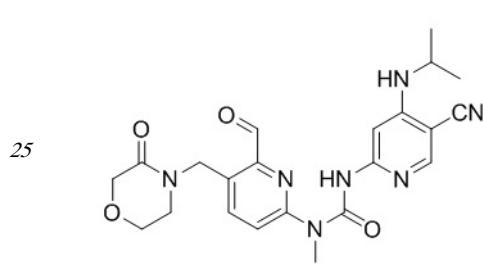
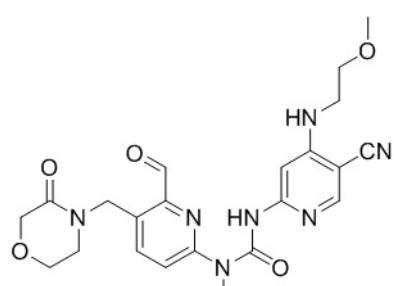
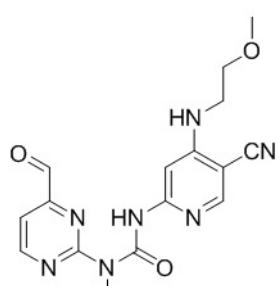
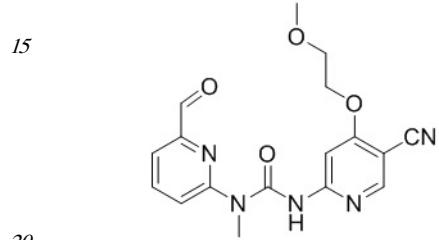
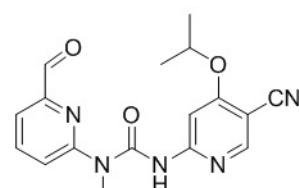
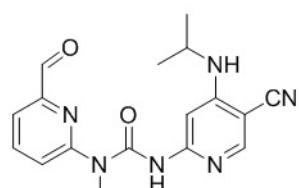
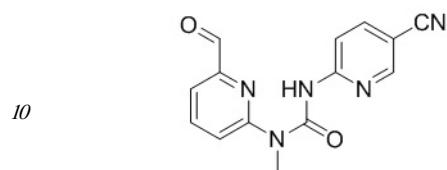
\mathbb{R}^{Z_1} и \mathbb{R}^{Z_2} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена

и С1-С4 алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним заместителем, представляющим собой гидрокси или С1-С4 алкокси;

R^7 представляет собой С1-С4 алкил;

R^{11} выбран из группы, состоящей из NR^2R^3 .

6. Соединение, имеющее следующую формулу, или его фармацевтически приемлемая соль,

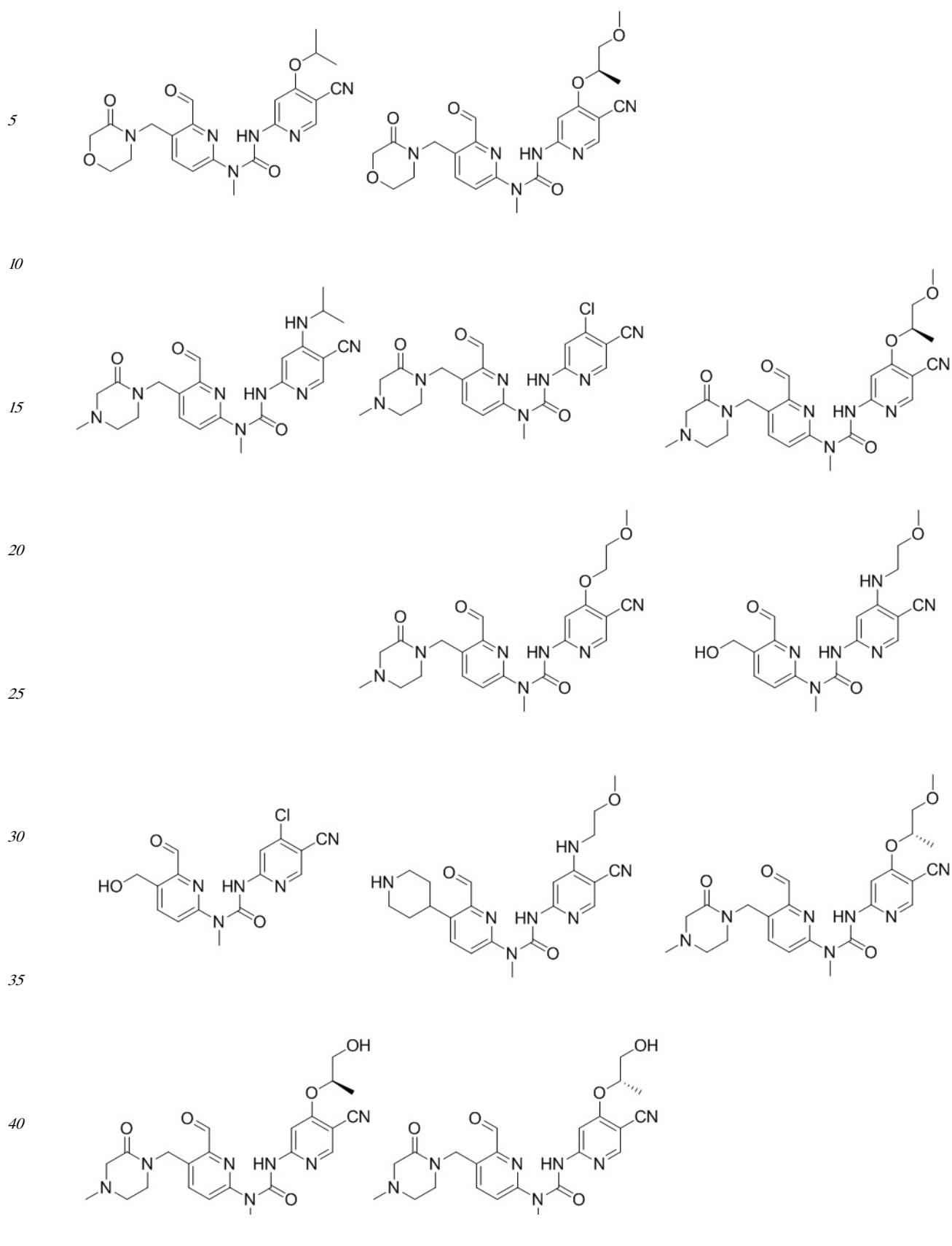


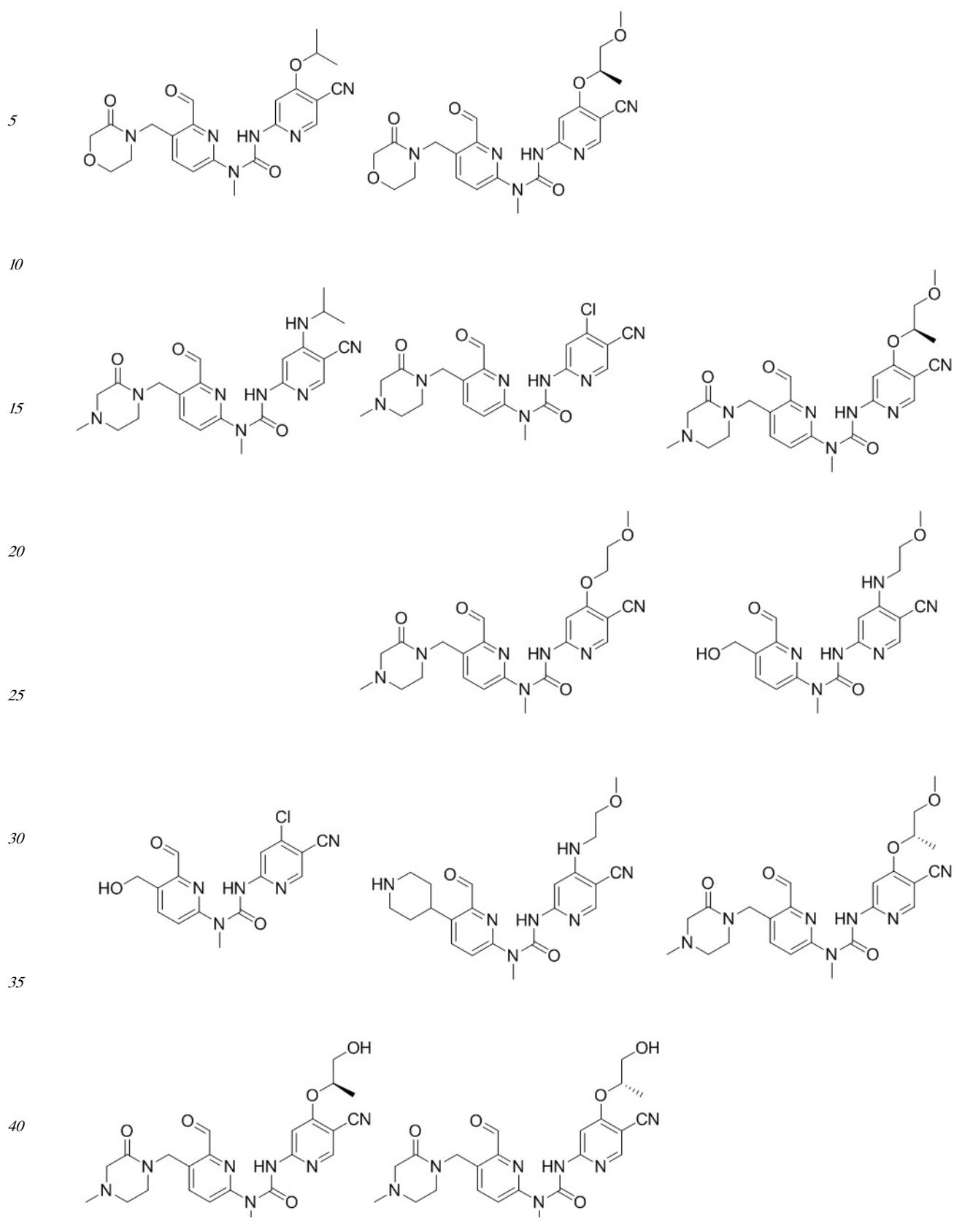
30

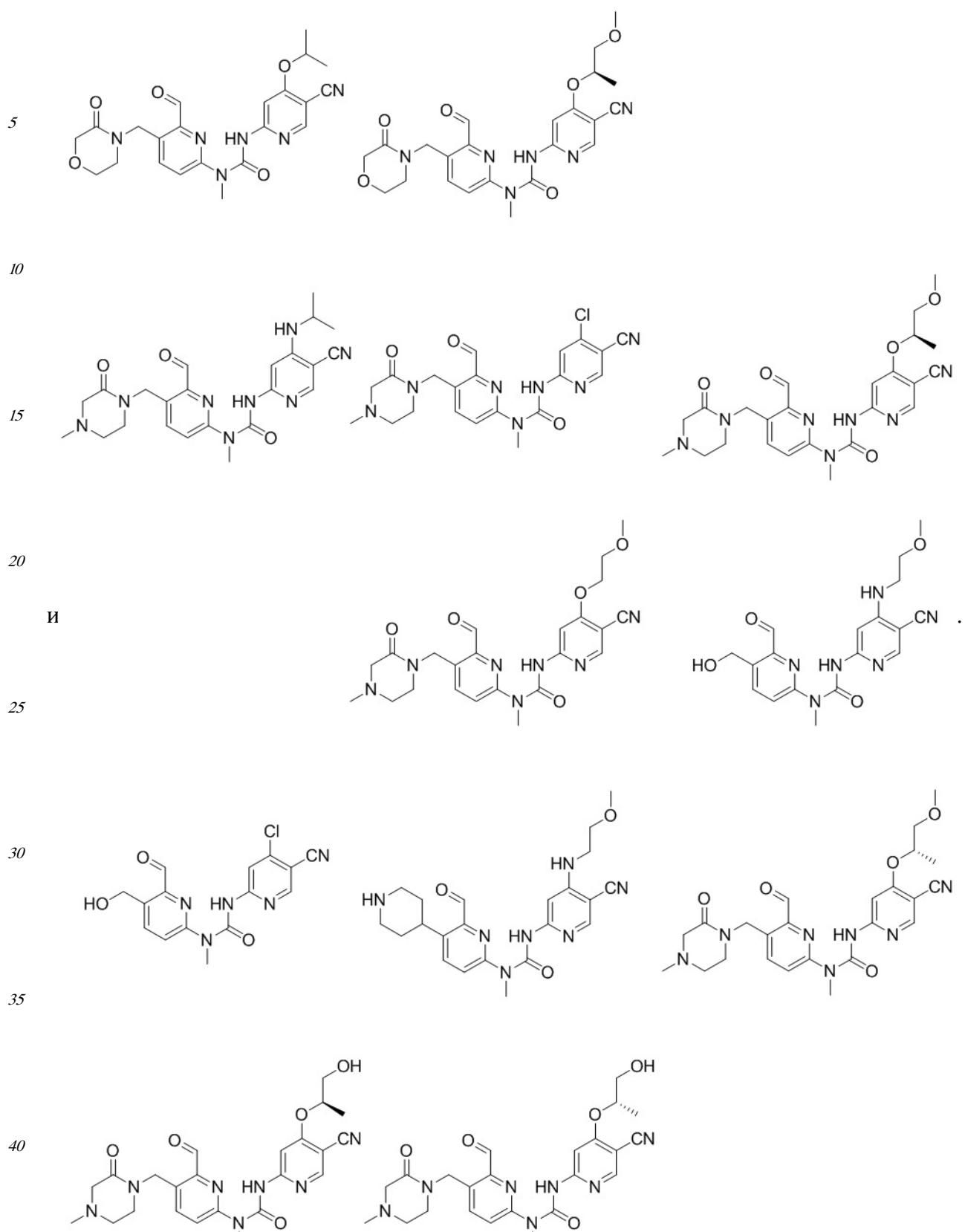
35

40

45







7.Фармацевтическая композиция для ингибирования активности FGFR, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и вспомогательное вещество.

8.Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из

пп. 1-6 или фармацевтической композиции по п. 7 при получении лекарственного средства для лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных FGFR.

9. Способ лечения или предупреждения заболеваний, опосредованных FGFR, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его
5 фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 или фармацевтической композиции по п. 7 пациенту, нуждающемуся в этом.

10. Способ по п. 9, в котором указанный FGFR представляет собой FGFR4.

11. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-6 или фармацевтической композиции по п. 7 при лечении или предупреждении
10 заболеваний, опосредованных FGFR.

12. Применение по п. 8 или 11, где указанный FGFR представляет собой FGFR4.

15

20

25

30

35

40

45